

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21169 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/137, 31/27,
31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P 43/00,
31/04, C07D 211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70,
401/12, 405/12, 409/12, 417/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06376

(22) 国際出願日: 2000年9月19日 (19.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

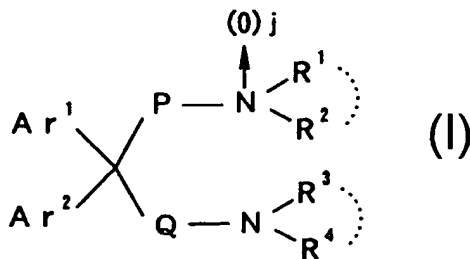
(30) 優先権データ:
特願平11/266278 1999年9月20日 (20.09.1999) JP
特願2000/221055 2000年7月17日 (17.07.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤金芳 (KATO,
Kaneyoshi) [JP/JP]; 〒666-0152 兵庫県川西市丸山台2
丁目2番地40 Hyogo (JP). 森 正明 (MORI, Masaaki)
[JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9
武田春日ハイツ702号 Ibaraki (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI,
Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷
田部1077番地50 Ibaraki (JP). 下村行生 (SHIMOMURA,
Yukio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田薬品松代レジデンス410号 Ibaraki (JP).
竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒305-0045 茨
城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエアB棟
305号 Ibaraki (JP). 長 展生 (CHOH, Nobuo) [JP/JP];
〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目7番地26 Ibaraki
(JP).(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁
目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka
(JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU,
SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MCH ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: MCH拮抗剤

(57) Abstract: Compounds of general formula (I), salts of the same,
or prodrugs thereof are useful as antagonists against melanin concen-
trating hormone (MCH) wherein Ar¹ and Ar² are each an optionally
substituted aromatic group; P and Q are each a divalent aliphatic hy-
drocarbon group which may contain etheral oxygen or sulfur in the
carbon chain and may be substituted; R¹ and R³ are each (i) hydro-
gen, (ii) acyl, or (iii) optionally substituted hydrocarbyl; R² and R⁴
are each (i) hydrogen, (ii) optionally substituted alkyl, or (iii) option-
ally substituted alkylcarbonyl; alternatively R¹ and R² or R³ and R⁴
together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a mono-
cyclic or fused nitrogenous heterocyclic group; and j is 0 or 1.

[続葉有]

WO 01/21169 A1

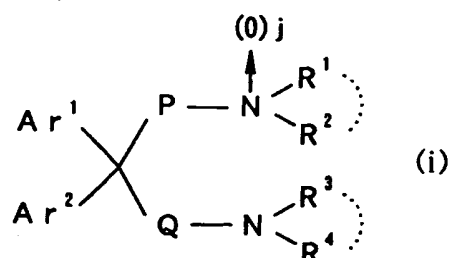
BEST AVAILABLE COPY

WO 01/21169 A1



(57) 要約:

式



〔式中、 Ar^1 及び Ar^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、P 及び Q は炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、j は0又は1を示す〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、メラニン凝集ホルモン拮抗剤として有用である。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

1

明 細 書

MCH拮抗剤

5 技術分野

本発明は、芳香族アミン誘導体を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤、さらには肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤に関する。

10 背景技術

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の

15 重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬

25 の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(MCH)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。これらのことから、MCH拮抗

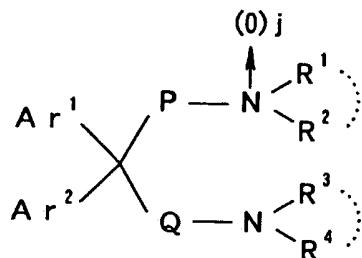
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

2

薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

特開平8-253447号公報には、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する式



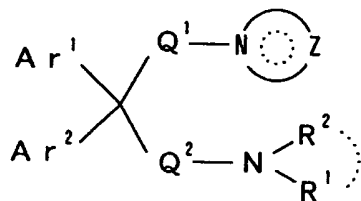
〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基、

P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい炭素数2個以上の2価の脂肪族炭化水素基、

R^1 および R^3 はそれぞれ i) ---CO---R または ---CONH---R (R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表されるアシル基または ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、

R^2 および R^4 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよく、j は0または1を示す。〕で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

特開平10-81665号公報には、MIP-1 α /RANTES拮抗作用を有する式



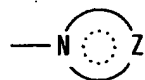
〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 Q^1 および Q^2 はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を、 R^1 は水素

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

3

原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を、あるいは R^1 および R^2 は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、式



5

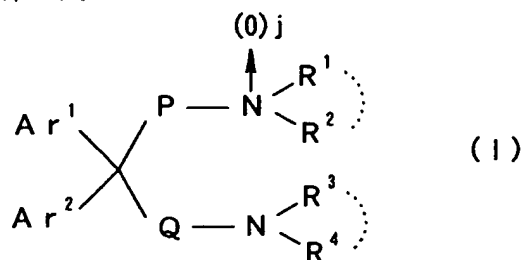
で表わされる基は置換基を有していてもよい単環性または縮合含窒素複素環を示す。) で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

しかしながら、医薬品として十分満足できる優れたMCH拮抗作用を有する化合物は未だ見出されていない。そこで、優れたMCH拮抗作用を有する臨床

10

発明の開示

本発明者らは、MCH拮抗作用を示す化合物を求めて、鋭意種々検討した結果、式



15

[式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、PおよびQはそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、jは0または1を示す。) で表される化合物またはその塩が、環状の置換基の有無

25

あるいは種類に影響される事なく、予想外にも優れたMCH拮抗作用を有し、

WO 01/21169

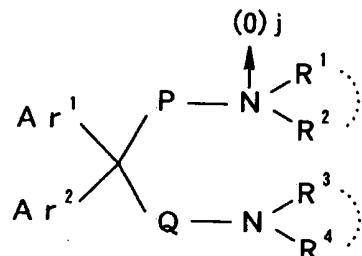
PCT/JP00/06376

4

しかも低毒性で、肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤などとして臨床上有用であることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

5 〔1〕式



〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

10 R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、

R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基を示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよ

15 い単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 j は0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤、

〔2〕 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ

(a)ハロゲン原子、

20 (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

(e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

25 (g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

5

- (h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 5 (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- 10 (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- 15 (u) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- 20 (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、
- 25 (aa) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル基、
- (ab) ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基、
- (ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基、および
- (ae) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基から成る群(A a群)から選ばれ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

6

る置換基を1ないし5個有していてもよい (i) C_{6-14} アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

- 5 PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を；
- R^1 および R^3 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^a R^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^a R^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ 、 $-(C=S)NR^a R^b$ 、 $-SONR^a R^b$ 、 $-SO_2NR^a R^b$ 、 $-SO-O-R^a$ または $-SO_2-O-R^a$ で表わされるアシル基 [
- 10 式中、 R^a は (A) 水素原子；(B) カルボキシ基；
(C) (a) ハロゲン原子、
(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
- 15 (c) ニトロ基、
(d) シアノ基、
(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
(f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- 20 (h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
(i) ヒドロキシ基、
(j) アミノ基、
(k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
(l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 25 (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
(n) ホルミル基、
(o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
(p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
(q) カルボキシ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

7

- (r) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- 5 (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリール基、
- 10 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリールオキシ基、
- (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
5ないし7員の複素環基、
- (aa) ジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
- 15 (ab) スルファモイル基、
- (ac) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、
- (ad) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ基、
- (ae) C_{7-16} アラルキルオキシ基、
- (af) C_{6-10} アリールカルボニル基、
- 20 (ag) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、
- (ah) C_{6-10} アリールカルボニルアミノ基、
- (ai) C_{6-10} アリールカルバモイル基、
- (aj) C_{7-16} アラルキルアミノカルボニル基、
- (ak) C_{7-16} アラルキルカルボニルアミノ基および
- 25 (al) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルオキシ基から成る群(B a群)から
選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6}
アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14}
アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基；
- (D) (a) A a群から選ばれる置換基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

8

(b) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基、

(c) オキソ基および

- 5 (d) チオキソ基からなる群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基；または

(E) C₁₋₆アルコキシカルボニル基を；

R^bは水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す] または

- 10 (iii) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基を；

R² および R⁴ がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) B a 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または (iii) B a 群から成る群から

- 15 ら選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基を示し；

R¹ と R² または R³ と R⁴ が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



(式中、A 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい 4 ないし 8 員

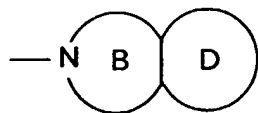
- 20 環を、V は式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (W は (a) 水素原子、(b) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基または (c) A a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、W^a は水素原子、ヒドロキシ基またはC₁₋₆アルキル基を示す)、
- 25

(ii) 式

WO 01/21169

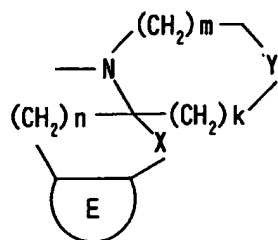
PCT/JP00/06376

9



(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

5 (iii) 式



(式中、E環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を；

10 Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を；

Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$ (W^b は(a)水素原子または(b)B a群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を；

kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を；

15 nは1ないし3の整数を示す) で表される基を示す第〔1〕項記載の剤、

〔3〕 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ

(a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

20 (d)シアノ基、

(e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

25 (i)ヒドロキシ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

10

- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- 5 (n) ホルミル基、
- (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- 10 (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- 15 (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリール基および
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5
- 20 個有していてもよい (i) C_{6-14} アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素
原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ
原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、
- PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいても
よくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素
- 25 基を、
- R^1 および R^3 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ または $-(C=S)NR^aR^b$ で表わされるアシル基 (式中、 R^a は (a) 水素原子、(b) カルボキシ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

11

- (c) (a)ハロゲン原子、
- (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- 5 (e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i)ヒドロキシ基、
- 10 (j)アミノ基、
- (k)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n)ホルミル基、
- 15 (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q)カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s)カルバモイル基、
- 20 (t)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (v)スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- 25 (y)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- (z)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基および
- (zz)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

12

5 ないし7員複素環基から成る群(B群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラ

- 5 (d) (a)ハロゲン原子、
 (b) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、
 (c)ニトロ基、
 (d)シアノ基、
 (e) (aa)ハロゲン原子、(bb) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)
- 10 シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ff)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(ll)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(mm) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基
- 15 、(nn)ホルミル基、(oo) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(pp) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基、(qq)カルボキシル基、(rr) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(uu)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww) C₁₋₆アルキルスルホニル基、(xx) C₁₋₆アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選
- 20 ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、(zz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- 25 (f)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、
 (g)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
 (h)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
 (i)ヒドロキシ基、
 (j)アミノ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

13

- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- 5 (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- 10 (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- 15 (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基および
- (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基から成る群(C群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から
- 20 成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 R^0 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) または
- (iii) B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基を、
- 25 R^2 および R^4 がそれぞれ(i)水素原子、(ii) B群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(iii) B群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示し、
- R^1 と R^2 または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に
- (i) 式

WO 01/21169

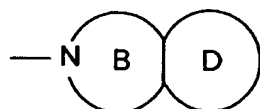
PCT/JP00/06376

14



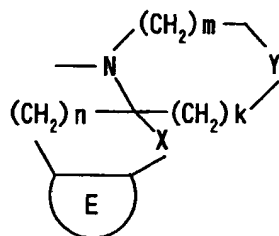
- (式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)$ W^a または $>N-W$ で表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 W^a は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

- 10 (ii) 式



(式中、B環はオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の4ないし12員環を、D環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

- 15 (iii) 式



(式中、E環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし10員芳香環を、

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、

- 20 Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$ (W^b は(a)水素原子または(b)B群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を、 $k+m$ は1ないし4の整数を、 n は1ないし3の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す第〔1〕項記載の剤、

〔4〕 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ(i)ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

15

で置換されていてもよいフェニル基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基である第〔1〕項記載の剤、

〔5〕PおよびQがそれぞれ C_{1-6} アルキレン基である第〔1〕項記載の剤、

5 〔6〕jが0である第〔1〕項記載の剤、

〔7〕 R^1 が(i)5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{7-16} アラルキル基または(iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を；

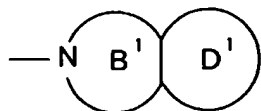
10 R^2 が(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) C_{7-16} アラルキル基を示すか；あるいは、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C(W^1)-W^{a1}$ または $>N-W^1$ (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(c)1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(d)ピリジル基を示し、 W^{a1} は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式



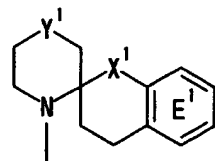
(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)または

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

16

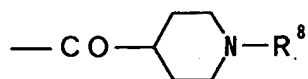
(iii) 式



- (式中、E¹環はC₁₋₃アルキレンジオキシ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい
- 5 ベンゼン環を、X¹は-CH₂-または-CO-を、Y¹は-CH₂-または-O-を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、
- R³が(i)水素原子、
- (ii)式 -CO-R⁵ (R⁵は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c)C₁₋₆アル
- 10 キル基、(d)C₁₋₆アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合したC₅₋₆シクロアルキル基または(e)ハロゲン原子、C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環
- 15 基を示す)で表わされる基、
- (iii)式 -CO-Alk₀-R⁶ [Alk₀はヒドロキシ基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を、R⁶は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₃アルキレンジオキシおよびC₆₋₁₀アリール基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有して
- 20 いてもよいC₆₋₁₄アリール基、(b)C₆₋₁₀アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d)C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(g)C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ない
- 25 し2個有していてもよいアミノ基、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし7員の複素環基、(i)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(j)C₆₋₁₀アリール-カルボニル基または(k)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基を示す]で表わされる基

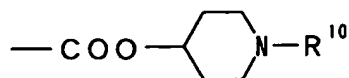
$$\text{---CO---Qa---} \langle \text{C}_6\text{H}_{10}\text{N} \rangle \text{---R}^7$$

(v)式



20 (vi)式 $-\text{COOR}^9$ (R^9 はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基、

(vii)式



(viii)式 $-\text{CONR}^{11}-\text{R}^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

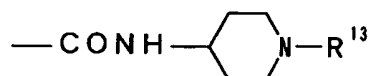
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

18

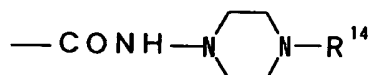
R^{12} は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(h)オキシ化されていてもよい5ないし7員の複素環基、および(i) C_{6-14} アリール基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基、

(ix)式



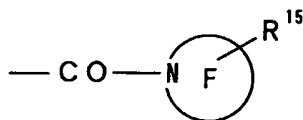
(R^{13} は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{7-16} アラルキル基、(d)ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を示す)で表わされる基、

15 (x)式



(R^{14} は C_{1-6} アルキル基または C_{7-16} アラルキル基を示す)で表わされる基、

(xi)式



20

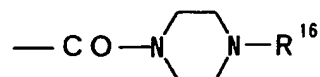
(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基を、 R^{15} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基を示す)で表わされる基、

25 (xii)式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

19

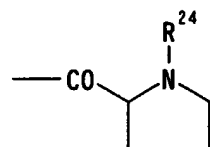


- (R¹⁶は(a)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C₁₋₆アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す)で表わされる基、

- (xiii)式 $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$ (R¹⁷は(i)5ないし6員の複素環基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii)C₂₋₆アルケニル基または(iii)C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す)で表わされる基、
- (xiv) 1ないし3個のハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基、

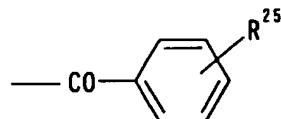
(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基、

- (xvi)式



[R²⁴は水素原子またはC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル基を示す]で表される基；

(xvii)式



20

[R²⁵は水素原子、C₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、ハロゲン原子、C₆₋₁₀アリールカルボニルアミノ基またはC₆₋₁₀アリールカルバモイル基を示す]で表される基；

(xviii)式 $\text{—CO—Alk—NR}^{27}\text{—CO—Alk}_2\text{—O—Alk}_3\text{—R}^{28}$

25

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

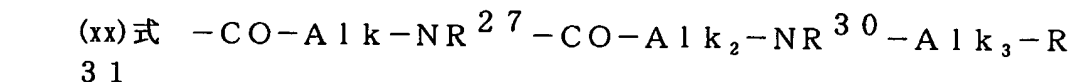
20

[A1kは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁷は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を；A1k₂およびA1k₃は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁸は置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または水素原子を示す]で表される

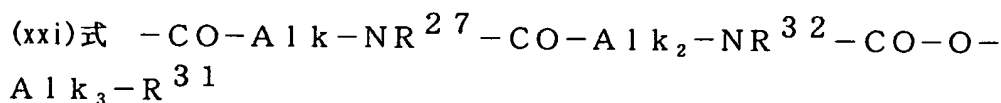
5 基；



[A1k₂、A1k₃およびR²⁷は前記と同意義を；R²⁹は置換基をそれぞれ有していてもよい①C₆₋₁₀アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を示す]で表される基；



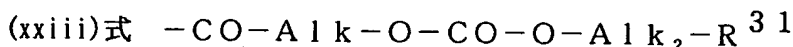
[A1k、R²⁷、A1k₂、A1k₃は前記と同意義を；R³⁰は水素原子、C₁₋₆アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基を；R³¹は置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基を示す]で表される基；



[A1k、R²⁷、A1k₂、A1k₃およびR³¹前記と同意義を；R³²は前記R²⁷と同意義を示す]で表される基；

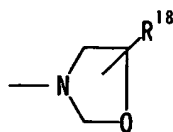


[A1k、R²⁷、A1k₂およびR³¹は前記と同意義を示す]で表される基；または



25 [A1k、A1k₂およびR³¹は前記と同意義を示す]で表される基を示し；R⁴が水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；

あるいはR³とR⁴は隣接する窒素原子と共に式



WO 01/21169

PCT/JP00/06376

21

(R^{18} はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤、

〔8〕 R^1 が(i) 5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{7-16} アラルキル基または(iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

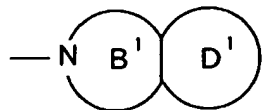
R^2 が(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) C_{7-16} アラルキル基を示すか、あるいは、 R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

10 (i) 式



(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$ (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および
15 C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基または(c) 1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 W^{a1} は水素原子またはヒドロキシ基を示す) で表わされる基を示す)、

(ii) 式



20

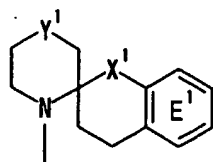
(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

25 (iii) 式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

22

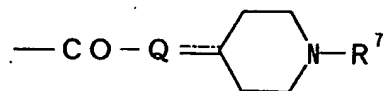


(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

R^3 が(i)水素原子、(ii)式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) C_{1-6} アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-7} シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、

(iii)式 $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^6$ (r^1 は1ないし3の整数を、 R^6 は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-3} アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(b) C_{6-14} アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(g) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、

(iv)式



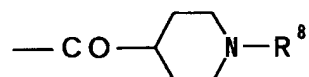
(Q は式 $-(CH_2)_s-$ (s は1ないし3の整数を示す) または $-(CH_2)_t-CH=$ (t は0ないし2の整数を示す)で表わされる基を、 R^7 は水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

23

(v)式

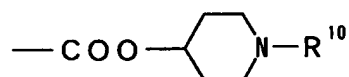


- (R⁸は(a)水素原子、(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノホリノおよびモノー又はジ-C₁₋₆アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有しているてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(d)式 —C
- 5 O—R^d (R^dはハロゲン原子を有しているてもよいC₆₋₁₄アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基、

- (e)式 —CO—(CH₂)_{r¹}—R^e (r¹は1ないし3の整数を、R^eはC₁₋₆アルコキシカルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基または(f) —CONH—R^f (R^fはC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₄アリール基を示す) を示す) で表わされる基、
- 10

- (vi)式 —COOR⁹ (R⁹はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す) で表わされる基、
- 15

(vii)式



- (R¹⁰は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノ又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、
- 20

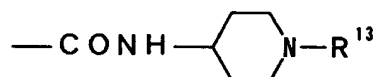
- (viii)式 —CONR¹¹—R¹² (R¹¹は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を、R¹²は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(d) C₁₋₆アルキルカルボニル、(e) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(f) C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ、(g) スルファモイルおよび(f) オキシ化されて
- 25
- いてもよい5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有しているてもよい、C₁₋₆アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式

WO 01/21169

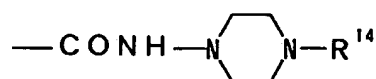
PCT/JP00/06376

24



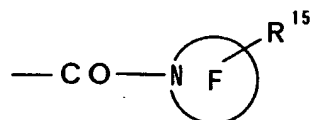
- (R¹³は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基、(c)C₇₋₁₆アラ
 5 ールキル基、(d)ハロゲンおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選
 ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基または(e)C₁₋₆
 アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルバモイル
 基を示す)で表わされる基、

(x)式



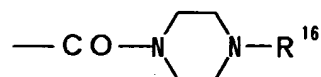
- 10 (R¹⁴はC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₆アラールキル基を示す)で表わされる基、

(xi)式



- (F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、R¹⁵
 15 ⁵は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されて
 いてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基を示す)で表わされる基、

(xii)式



- (R¹⁶は(a)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から
 20 選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C₁₋₆
 アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子およ
 び硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ない
 し6員の複素環カルボニル基を示す)で表わされる基、

- (xiii)式 $\text{---SO}_2\text{---R}^{17}$ (R¹⁷は(i)5ないし6員の含窒素環基を有して
 25 もよいC₁₋₆アルキル基、(ii)C₂₋₆アルケニル基または(iii)C₁₋₆アルキル

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

25

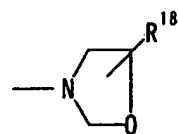
を有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す)で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基、または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されている C_{1-6} アルキル基を示し、

R^4 が水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

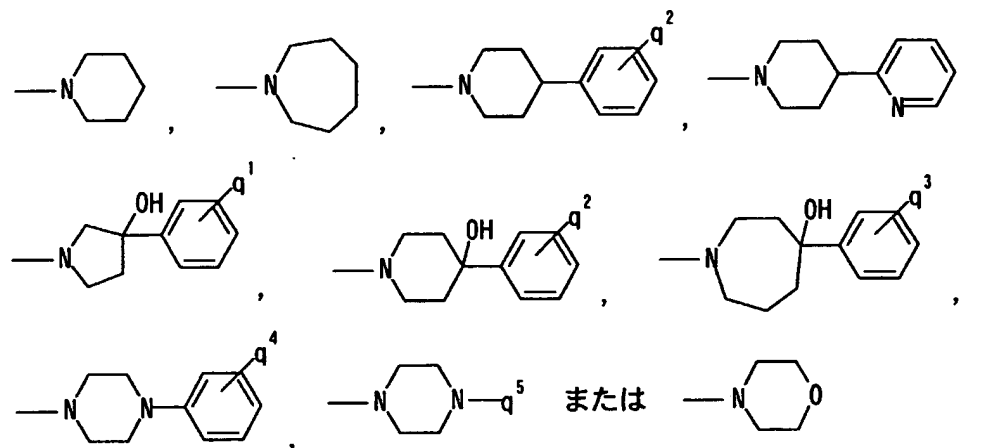
あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に式



10 (R^{18} はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す)で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤、

〔9〕 R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



15

(式中、 q^1 は水素原子またはハロゲン原子を、 q^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を、 q^3 は水素原子またはハロゲン原子を、 q^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を、 q^5 は水素原子または1ないし2個の C_{6-10} アリール基を

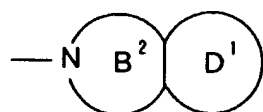
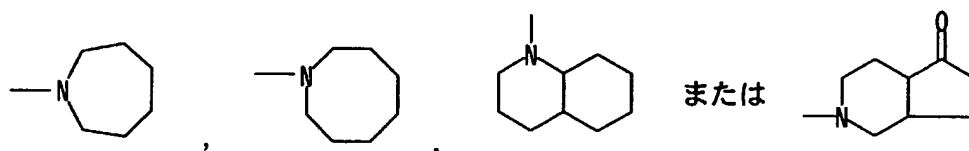
20 有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

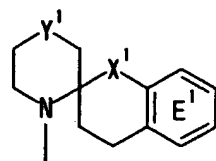
26

(ii) 式

(式中、B²環は式

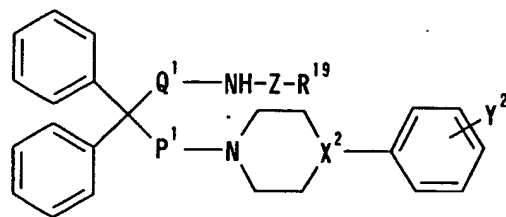
- 5 で表わされる環を、D¹環はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基およびC₁₋₆アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式



- 10 (式中、E¹環はC₁₋₃アルキレンジオキシ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、X¹は-CH₂-または-CO-を、Y¹は-CH₂-または-O-を示す) で表される含窒素複素環基を形成する第〔1〕項記載の剤、

- 15 〔10〕化合物が式



- 〔式中、R¹⁹は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(iv)カルボキシル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノおよびC₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(v)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基または(iv)C₆
- 20

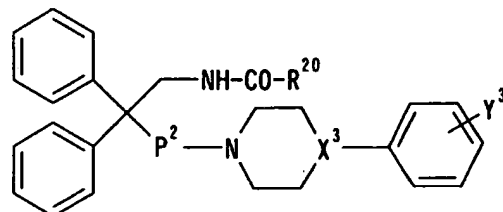
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

27

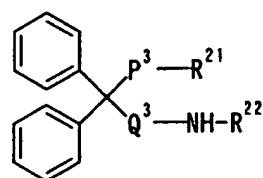
$-_{14}$ アリールオキシ基を； P^1 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^1 は C_{1-3} アルキレン基を； X^2 はCH、C-OHまたはNを； Y^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を；ZはC、O、SOまたは SO_2 を示す]で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

5 〔11〕化合物が式

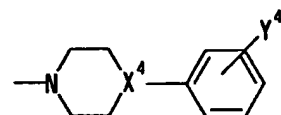


[式中、 R^{20} は(i)水素原子または(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノおよび C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を； P^2 は C_{1-3} アルキレン基を； X^3 はCH、C-OHまたはNを； Y^3 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す]で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

10 〔12〕化合物が式

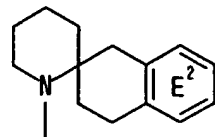


[式中、 R^{21} は(i)式



15

(式中、 X^4 はCHまたはNを、 Y^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す) または(ii)式



(式中、 E^2 環は1ないし3個の C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン

20 環を示す)で表される含窒素複素環基を、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

28

R^{22} は(i)水素原子、(ii) C_{7-16} アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基または(vi) 1ないし4個の C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル基を； P^3 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^3 は C_{1-3} アルキレン基を示す] で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

〔13〕化合物が

1- (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) -4-フェニルピペリジン、

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

1- [5-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) -4-フェニルペンチル] -4-フェニルピペリジンまたはその塩、

1- [5-アミノ-4, 4-ビス (4-クロロフェニル) ペンチル] -4- (4-フルオロフェニル) ピペラジンまたはその塩、

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - (7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1- (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、2塩酸塩)、

4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) -5- (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩、

4, 4-ジフェニル-1- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] -5- (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

29

4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)

5 、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニルペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (ジフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニルペンタンまたはその塩、

5 - ホルミルアミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

4, 4 - ビス (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (ホルミルアミノ) ペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、

1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - ホルミルアミノ - 5, 5 - ジフェニルヘキサンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、

1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - ホルミルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキサンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、

4, 4 - ジフェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) - 6 - (トシルアミノ) ヘキサンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、

1 - ホルミルアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジノ) - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

30

塩酸塩)、

5- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

- 5 5- [4- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

- 5- [4- (4-クロロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 10

1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5- (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

5- [4- (4-クロロフェニル) ピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

- 15 7- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5- [4- (4-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

- 1-ホルミルアミノ-5- [4-ヒドロキシ-4- (4-メトキシフェニル) ピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 20

1-ホルミルアミノ-5- [4-ヒドロキシ-4- (2-ピリジル) ピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、2塩酸塩)、

1-アセチルアミノ-5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

- 25 1-アセトアセチルアミノ-5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチルまたはその塩 (例、塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

31

酸塩)、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-
2, 2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸またはその塩、

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-
5 2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレアまたはその塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-
2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミドまたはその塩 (例、塩酸
塩)、

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペ
10 リジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメートまたはその塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
ピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタンまたはその塩 (例、
2 塩酸塩)、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-
15 2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチルまたはその塩 (例、塩酸塩
)、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-
2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチルまたはその塩 (例、塩酸塩
)、

20 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-
2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチルまたはその塩、

ベンジル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ
)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩 (例、塩酸塩)、

tert-ブチル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミ
25 ノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミンまたはその塩 (例
、2塩酸塩)、

N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼン
スルホンアミドまたはその塩 (例、塩酸塩)、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

32

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミドまたはその塩(例、塩酸塩)、

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

5 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

10 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミドまたはその塩(例、塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミドまたはその塩(例、塩酸塩)、

15 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、または

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミンまたはその塩(例、2塩酸塩)である第〔1〕項記載の剤、

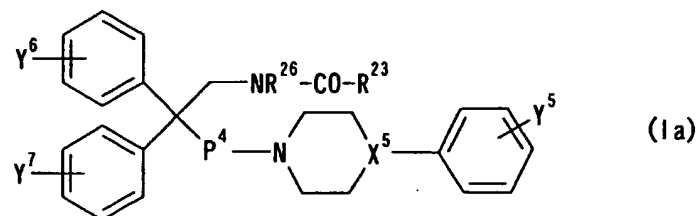
〔14〕メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である第〔1〕

20 項記載の剤、

〔15〕肥満症の予防・治療剤である第〔1〕項記載の剤、

〔16〕摂食抑制剤である第〔1〕項記載の剤、

〔17〕式



25 〔式中、R²³はハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシおよびC₁₋₆アルキルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

33

ニルアミノを有する C_{1-6} アルキル基を； P^4 は C_{1-3} アルキレン基を； X^5 はC
H、C—OHまたはNを； Y^5 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキ
シ基を； R^{26} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Y^6 および Y^7 は同一また
は異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アル
キル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表わ
される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、

〔18〕 R^{26} が水素原子である第〔17〕項記載の化合物、

〔19〕ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例1）またはその塩、

10 4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例57）またはその塩、

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例58）またはその塩、

15 ベンジル 2-(N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-N-メチ
ルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例75）またはその塩、

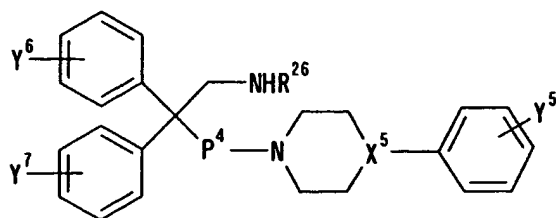
ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例76）またはその塩、

ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例77）またはその塩、

20 ベンジル 2-((5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例80）またはその塩、または

3-クロロベンジル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジ
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート（実施例103）またはそ
の塩、

25 〔20〕式

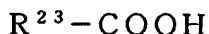


WO 01/21169

PCT/JP00/06376

34

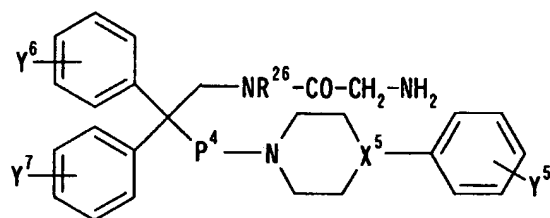
〔式中、各記号は第〔17〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 R^{23} は第〔17〕項記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性

5 誘導体とを反応させることを特徴とする第〔17〕項記載の化合物の製造法、

〔21〕式



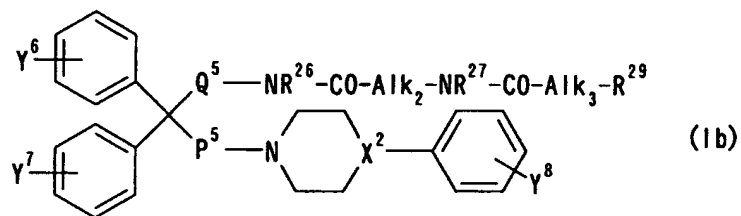
〔式中、各記号は第〔17〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式

10 $R^{32}-X$

〔式中、 R^{32} は C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基を、 X は脱離基を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔17〕項記載の化合物の製造法、

〔22〕第〔17〕項記載の化合物を含有してなる医薬、

15 〔23〕式



〔式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{29} は置換基をそれぞれ

20 有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を； X^2 は CH 、 $C-OH$ または N を； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

35

一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す]で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、

[24] Alk_2 および Alk_3 が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{29} はニトロ、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる
10 1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基である第〔23〕項記載の化合物、

[25] R^{29} が置換基を有していてもよいインドール-2-イルである第〔23〕項または第〔24〕項記載の化合物、

[26] R^{29} がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびヒドロキシから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいインドール-2-イルである第〔23〕項または第〔24〕項記載の化合物、
15

[27] N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例44) またはその塩、

20 N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実施例45) またはその塩、

5-クロロ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例47) またはその塩、
25

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例104) またはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

36

- ミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 0 5)
) またはその塩、
N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 0 6
5) またはその塩、
N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 0
7) またはその塩、
N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
10 ミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 0
8) またはその塩、
N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド (実施例 1
0 9) またはその塩、
15 N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 1 5) または
その塩、
N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 1 6
20) またはその塩、
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペ
ンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実
施例 1 1 7) またはその塩、
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペ
ンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 1 8
25) またはその塩、
N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミ
ド (実施例 1 2 0) またはその塩、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

37

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 1) またはその塩、

5 N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 2) またはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 4) またはその塩、

10 N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 5) またはその塩、

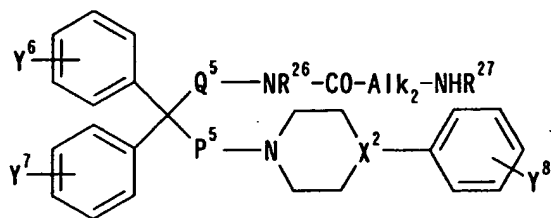
N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 15 1 2 7) またはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 8) またはその塩、

20 N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 3 0) またはその塩、または

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 3 1) またはその塩、

25 [28] 式

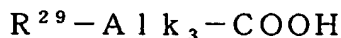


WO 01/21169

PCT/JP00/06376

38

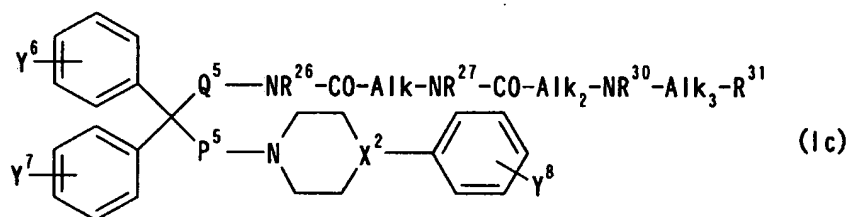
〔式中、各記号は第〔23〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、各記号は第〔23〕項記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応
5 性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔23〕項記載の化合物の製造法

〔29〕第〔23〕項記載の化合物を含有してなる医薬、

〔30〕式



- 10 〔式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基を； Alk は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{31} は置換
- 15 基を有していてもよい C_{6-10} アリール基を； X^2 は CH 、 $C-OH$ または N を； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、
- 20 〔31〕 Alk がハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； Alk_2 および Alk_3 が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{31} がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、ヒ
- 25 ドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基である第〔30〕項記載の化合物、

WO 01/21169

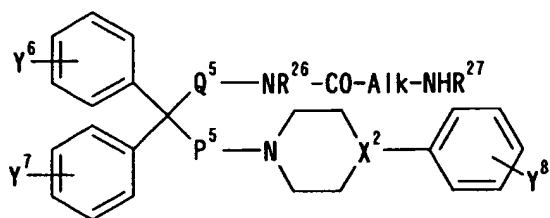
PCT/JP00/06376

39

〔32〕 N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド (実施例51) またはその塩、

- 2-アニリノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アセタミド (実施例59) またはその塩、または
 2-(((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミド (実施例65) またはその塩、

〔33〕 式



- 〔式中、各記号は第〔30〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と、

(1) Alk₂が置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基の場合は、式

$$R^{31}-Alk_3-NR^{30}-Alk_2-COOH$$

- 〔式中、各記号は第〔30〕項記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体と、

(2) Alk₂が結合手の場合は、式

$$R^{31}-Alk_3-NR^{30}-CO-X \quad \text{または} \quad R^{31}-Alk_3-NCO$$

- 〔式中、Xは脱離基を、他の記号は第〔30〕項記載と同意義を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔30〕項記載の化合物の製造法、

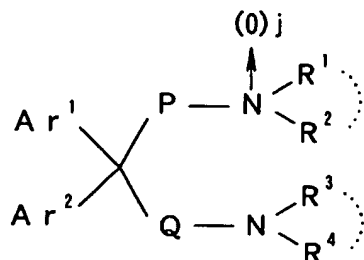
〔34〕 第〔30〕項記載の化合物を含有してなる医薬、

〔35〕 哺乳動物に対して、式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

40



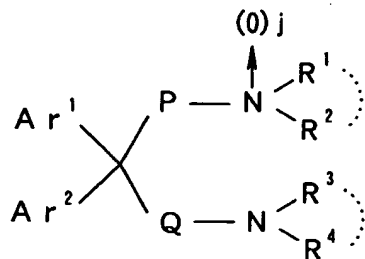
〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

- 5 R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、

R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい

- 10 単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 j は0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするメラニン凝集ホルモン拮抗方法、

〔36〕メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための式



- 15 〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、

- 20 R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と

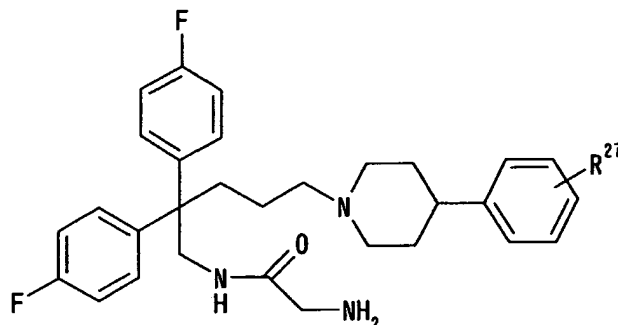
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

41

R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 j は 0 または 1 を示す。) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、および

5 〔37〕式



〔式中、 R^{27} は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す。〕

で表される化合物またはその塩を提供する。

10

発明を実施するための最良の形態

Ar^1 および Ar^2 で表される「芳香族基」としては、例えば、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが用いられ、特に、芳香族炭化水素基が好ましい。

15 該「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数が 6 ないし 14 個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基などが用いられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、アンスリルなどの C_{6-14} アリール基などが用いられ、特に、フェニルが汎用される。

20 該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる好ましくは 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個以上 (例えば 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 3 個、さらに好ましくは 1 または 2 個) 含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合 (例、2 環性、3 環性) 芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、チアントレン

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

42

、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン

5 、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、イソクロマンなどの芳香族複素環あるいはこれらの環（好ましくは、前記した単環の複素環）が1個あるいは複数個（好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個）の芳香環（例えば、上記した芳香族炭化水素基など

10 、好ましくはベンゼン環等）と縮合して形成された縮合環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられる。なかでも、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾ〔b〕フラニル、2-チエニル、3-チエニルなどがあげられる。さらに好ましくは、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-キノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、2-ベンゾチアゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基などが用いられる。なかでも、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1個）のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基などが汎用される。

25

Ar^1 および Ar^2 で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）； C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

43

；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；ヒドロキシ基；アミノ基；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）；ホルミル基；ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）； C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）；カルボキシ基； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）；カルバモイル基； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）；スルホ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）； C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）； C_{6-10} アリール基（例えばフェニル、ナフタレンなど）； C_{6-10} アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなど）；ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基〔好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環-カルボニル基（例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、モルホリノカルボニルなど）〕； C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなど）； C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基（例えばベンゾイ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

44

ルアミノなど) ; C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えばベンジルオキシカルボニルなど) などが用いられる。

前記 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基は、それぞれハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、スルホ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニルなどから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。

Ar^1 および Ar^2 で表わされる「芳香族基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基をその環上の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1 ないし 5 個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) を有していてもよい C_{1-6} アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなど) などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」としては、例えば、1 ないし 4 個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例えば、シク

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

45

ロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなど) などが用いられる。

- 本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）などが用いられる。

- 本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなど）などが用いられる。

- R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などが用いられる。具体的には、例えば、以下のような炭素数1ないし16個の鎖状、分枝状または環状炭化水素基などが好ましい。

- C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、
- C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど）、
- C_{2-6} アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど）、
- C_{3-6} シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、該 C_{3-6} シクロアルキル基は、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシなど）を有していてもよいベンゼン環

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

46

と縮合していてもよい、

e) C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-インデニル、2-アンスリルなど）、特にフェニル基、

- 5 f) C_{7-16} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど）、特にベンジル基。

- R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては
- 10 、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルケレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ
- 15 基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- C_{1-6} アル
- 20 キル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、 C_{6-10} アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチル
- 25

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

47

オキシなど)、5ないし7員の複素環基〔例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし7員の複素環基(例えば1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリルなど)またはその縮合環基(例えばベンゼン環との縮合環基など)〕、ジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなど)、 C_{6-10} アリール-カルボニル基(例えば、ベンゾイルなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシなど)、 C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノなど)、 C_{6-10} アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイルなど)などが用いられる。

上記 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、スルホ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニルなどから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

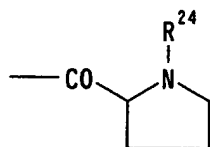
48

R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

- 5 R^1 および R^3 で表される「アシル基」としては、例えば、 $-\text{CO}-R^a$ 、 $-\text{CONR}^a R^b$ 、 $-\text{SO}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-R^a$ 、 $-\text{CONR}^a R^b$ 、 $-\text{COO}-R^a$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{O}-R^a$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{NR}^a R^b$ 、 $-\text{SONR}^a R^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a R^b$ 、 $-\text{SO}-\text{O}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-\text{O}-R^a$ (R^a は水素原子、カルボキシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、 R^b は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) などで表わされる基が用いられる。特に、 $-\text{CO}-R^a$ 、 $-\text{CONH}-R^a$ などが好ましい。

また、 R^3 で表される「アシル基」としては、

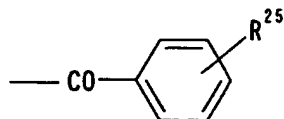
(xvi) 式



15

[R^{24} は水素原子または C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル) を示す] で表される基；

(xvii) 式



- 20 [R^{25} は水素原子、 C_{6-10} アリール基 (例、フェニル)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、 C_{6-10} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、ハロゲン原子 (例、臭素)、 C_{6-10} アリールカルボニルアミノ基 (例、ベンゾイルアミノ) または C_{6-10} アリールカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル) を示す] で表される基；

- 25 (xviii) 式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

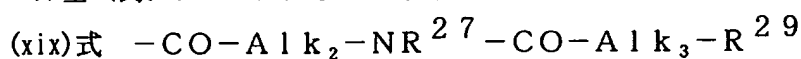
[Alk は置換基 (例、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{6-10} アリー

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

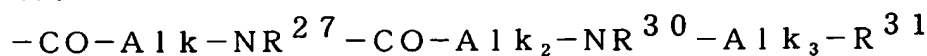
49

ル基（例、フェニル）などを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{27} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基（例、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{28} は置換基（例、ニトロ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル）または水素原子を示す]で表される基；

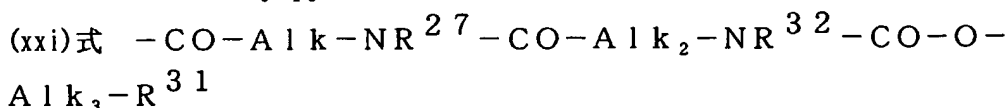


10 $[Alk_2, Alk_3$ および R^{27} は前記と同意義を； R^{29} は置換基（例、ニトロ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）など）をそれぞれ有していてもよい① C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基（例、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロリル）を示す]で表される基；

(xx)式



20 $[Alk, R^{27}, Alk_2, Alk_3$ は前記と同意義を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、トリフルオロメチルカルボニル）を； R^{31} は置換基（例、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル）を示す]で表される基；



25 $[Alk, R^{27}, Alk_2, Alk_3$ および R^{31} 前記と同意義を； R^{32} は前記 R^{27} と同意義を示す]で表される基；

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

50

(xxii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、 R^{27} 、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す]で表される基

;

(xxiii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

- 5 [Alk、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す]で表される基なども挙げられる。

前記 R^a で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した R^1 および R^3 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 10 R^a で表わされる「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1種または2種、好ましくは、1個ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基(例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-
- 15 ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニルなどの非芳香族複素環基、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルな
- 20 どの芳香族複素環基など)などが用いられる。なかでも、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニルなどの非芳香族複素環基が好ましく、特に、1-または4-ピペリジニル、1-ピペラジニルなどが好適である。

- 該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)前記 Ar^1 および Ar^2 で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基、(ii)前記
- 25 R^1 および R^3 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、(iii)オキソ基、(iv)チオキソ基などが用いられる。

R^b で表される「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基が用いられる。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

51

R^2 および R^4 で表される「アルキル基」としては、例えば、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状または分枝状のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが用いられる。

- 5 該「アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

R^2 および R^4 で表される「アルキルカルボニル基」としては、例えば、低級アルキルカルボニル基などが用いられ、具体的には、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニルなどの C_{1-6} アルキルカルボニル基などが好ましい。

該「アルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、前記 R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

- 15 前記 Alk_1 、 Alk_2 および Alk_3 で示される C_{1-6} アルキレン基としては、例えば後述の P または Q として例示するものが挙げられる。

P および Q で表される「炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基」における「2 価の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を 1 個ずつ取り除いてできる 2 価の基などを示し、なかでも炭素数が 6 以下のものが好ましい。具体的には、

- (i) アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_6-$ など）、
- 25 (ii) アルケニレン基（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など）、
- (iii) アルキニレン基（例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ など）などが用いられる。好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペン

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

52

タメチレンなど)、 C_{2-6} アルケニレン基(例えば、ビニレン、プロペニレンなど)、 C_{2-6} アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレンなど)などが汎用される。さらに好ましくは C_{2-6} アルキレン基である。

- 該「2価の脂肪族炭化水素基」は、さらに炭素鎖中にエーテル状の酸素または
5 硫黄を含んでいてもよく、オキソ基やチオキソ基で置換されていてもよい。

具体的には、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$ などが用いられる。

- R^1 と R^2 、および R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を
10 有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」における「単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、結合部分の窒素原子以外のヘテロ原子として、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1または2種、好ましくは1ないし3個を含んでいてもよい単環性もしくは縮合の3ないし9員、好ましくは5ないし7員の含窒素複素環基(例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピ
15 ペラジルなど)などが用いられる。

該「単環性もしくは縮合含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 Ar^1 および Ar^2 が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

- 該「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては
20 、例えば

(i)式



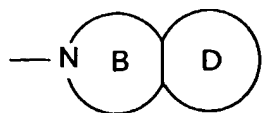
- (式中、A環は1または2個のヒドロキシ基またはオキソ基で置換されていても
よい4ないし8員環；Vは式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W)-W^a$ または $>N-$
25 W で表わされる基(W は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 W^a は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す)を示す)で表わされる基、

(ii)式

WO 01/21169

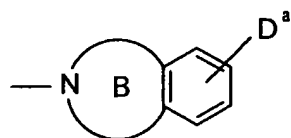
PCT/JP00/06376

53



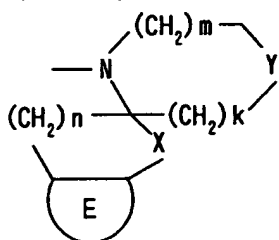
(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を示す)で表わされる基、好ましくは、式

5



(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、 D^a はハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ基、アミノ基または C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなど)を示す)で表わされる基、

15 (iii) 式



(式中、E環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を、Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$ (W^b は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)を、kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を、nは1ないし3の整数を示す)で表わされる基、または

(iv) 置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基などが用いられ、上記の中では、例えば(i)、(ii)または(iii)などが好ましく、さらに(i)また

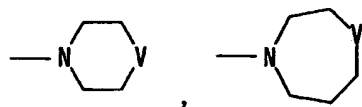
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

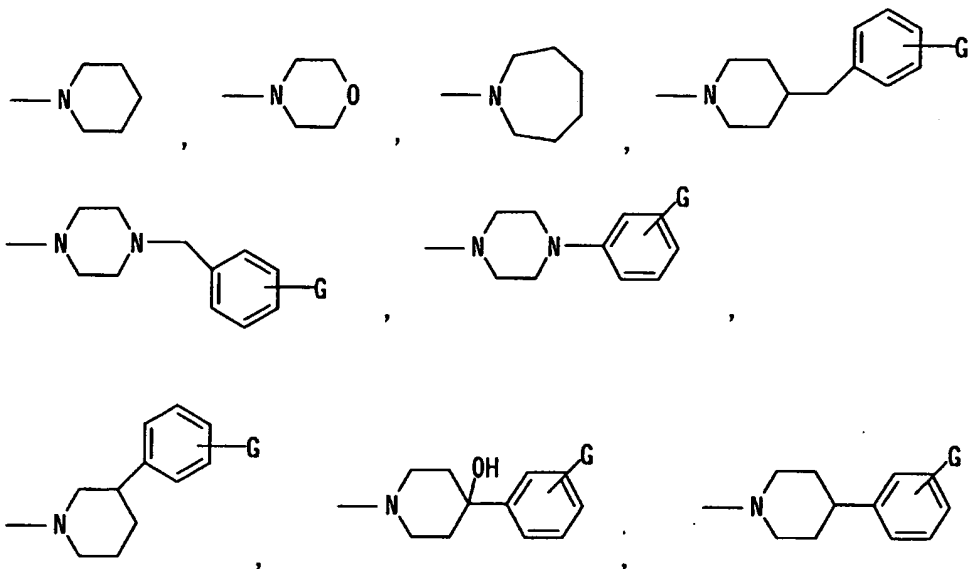
54

は (iii) などが好ましい。特に (iii) が好ましい。

Aで表される「1または2個のヒドロキシ基またはオキソ基で置換されていて
もよい4ないし8員環」としては、例えば、式



5 (Vは前記と同意義を示す) で表される基、好ましくは、式



(Vは前記と同意義を、Gはハロゲン原子 (例、フッ素、塩素など)、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルなど)、水素原子、シアノ基などを示す) などが汎用される。

Gは、好ましくは、フッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの C_{1-6} アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの C_{1-6} アルコキシ基などである。

15 Wで表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記した R^1 および R^3 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられ、特に、 C_{6-14} アリール基 (例えば、フェニルなど)、 C_{7-16} アラルキル基 (例えば、ベンジルなど) などが好ましい。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

55

この炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが挙げられる。

Wで表される「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基などが用いられる。具体的には、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどが挙げられ、なかでも芳香族のものが好ましい。特に、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニルなど）などが好ましい。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 $A r^1$ および $A r^2$ で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが同様の個数用いられる。

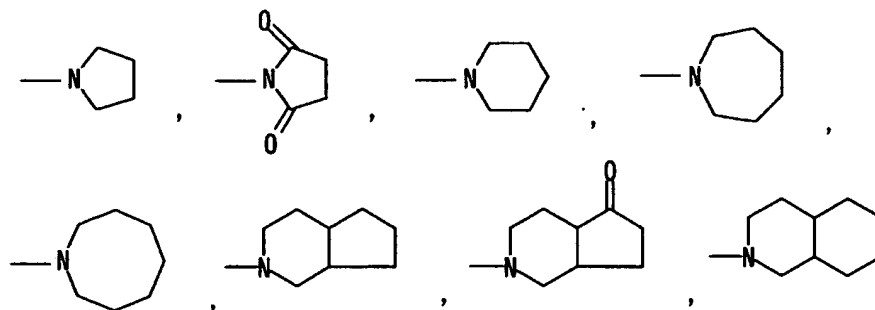
W^a で示される C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。 W^a は好ましくは水素原子またはヒドロキシ基である。

Bで表される「1または2個のオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環」としては、例えば

WO 01/21169

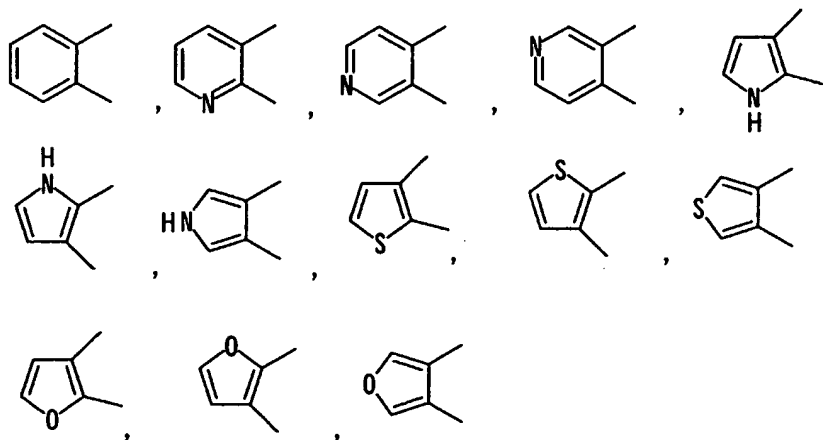
PCT/JP00/06376

56



などが用いられる。

- DおよびEで表される「4ないし12員芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、4ないし12員（好ましくは、5ないし10員）の芳香族複素環（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む環、具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール環など）などが用いられ、具体的には、



などが好ましい。D環としては、例えば、ベンゼン環、ピリジン環が好ましく、特にベンゼン環が汎用される。E環としては、例えばベンゼン環が好ましい。

- 該「4ないし12員芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 Ar^1 および Ar^2 で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが同様の個数用いられる。

W^b で示される「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、ブ

WO 01/21169

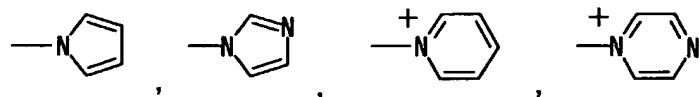
PCT/JP00/06376

57

ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

該「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、1～3個のハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールオキシ基および5または6員複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）などが用いられる。

該「含窒素芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは、1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、



などが挙げられる。カウンターイオンを必要とする場合、例えば、ハロゲンイオン（例えば、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど）などが用いられる。

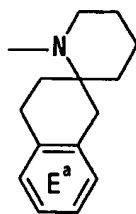
該「含窒素芳香族複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記Ar¹およびAr²で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

前記した中でも、R¹とR²あるいはR³とR⁴が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基としては、例えば、(i)式

WO 01/21169

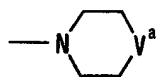
PCT/JP00/06376

58



- (式中、 E^a 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、好ましくは、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基から成る群から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環などである)で表わされる基、または

- 15 (ii) 式



- (式中、 V^a は式 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (W は (a) 水素原子; (b) ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アル

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

59

キル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基；または（c）ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から成る群から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を； W^a は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す）で表わされる基などが好ましい。

Wとしては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよい C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基などが好ましい。とりわけ、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基などが好ましい。

前記した中でも、 Ar^1 および Ar^2 で表される芳香族基としては、それぞれ C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル基など）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基（特に、チエニル基）などが好

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

60

ましく、特に、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル基など）が好適である。

- Ar^1 および Ar^2 としては、例えば、ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から成る群から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい (i) C_{6-14} アリール基（特に、フェニル基）または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の（単環式または 2 環式）芳香族複素環基（特に、チエニル基）などが好ましく、なかでも、(i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環基（特に、チエニル基）が好ましい。

- Ar^1 および Ar^2 は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基であり、特に好ましくは、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が好適である。

- P および Q としては、それぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでもよい C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基などが好ましく、なかでも、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基が好ましく、特に、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）が汎用される。

また、P としては、 C_{3-5} アルキレン基（例えば、トリメチレン、テトラメチレンなど）などが好ましく、特に、トリメチレンまたはテトラメチレンが好まし

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

61

い。

Qとしては、 C_{1-3} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン）などが好ましく、特に、メチレンが好ましい。

R^1 で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$ （

5 R^a は前記と同意義を示す）で表わされる基などが好ましい。

R^1 および R^a で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい (i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基、(iii) C_{2-6} アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(v) C_{6-14} アリール基または (vi) C_{7-16} アララルキル基などが好ましい。

上記した中でも、 R^1 としては、(i) 5ないし6員の含窒素複素環基（例、ピリジル基）を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{7-16} アララルキル基（特に、ベンジル基）、(iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基などが好ましい。

R^2 で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

62

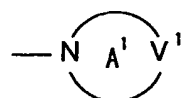
アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基）などが好ましい。

R^2 で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、ホルミル、アセチルなど）などが好ましい。

R^2 としては、(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、(iii) C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル）などが好ましい。

R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、例えば、

(i) 式



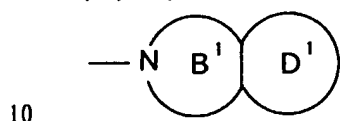
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

63

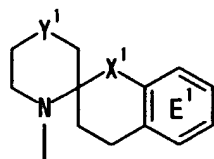
(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C(W^1)-W^{a1}$ または $>N-W^1$ で表わされる基 (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(c) 1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または (d) ピリジル基を示し、 W^{a1} は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基、

(ii) 式



(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) で表わされる基、

15 (iii) 式



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される基などが好ましい。

R^3 で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$ (R^a は前記と同意義を示す) で表わされる基などが好ましい。

R^a または R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_3

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

64

- C_{1-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい (i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基、(iii) C_{2-6} アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(v) C_{6-14} アリール基または(vi) C_{7-16} アララルキル基などが好ましい。
- R^3 で表されるアシル基としては、例えば、 $-CO-R^a$ (R^a は前記と同意義を示す) などが好ましく、特に、 $-CO-R^c$ (R^c はハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アララルキル基を示す

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

65

）が好ましい。

R^C としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基などが好ましい。特に好ましくは1ないし3個のハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基である。

また、 R^3 としては、

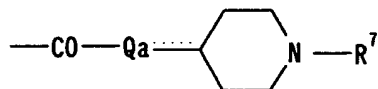
(i) 水素原子；

(ii) 式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基）、(d) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）を有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-6} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(e)ハロゲン原子（例、臭素など）、 C_{6-10} アリール基（例、フェニルなど）、 C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノなど）からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリルなど）を示す）で表わされる基；

(iii) 式 $-CO-Alk_0-R^6$ [Alk_0 はヒドロキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を、好ましくは式 $(CH_2)_{r^1}$ (r^1 は1ないし3の整数

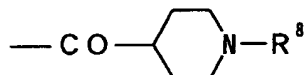
- を示す)で表される基を; R⁶は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、トリフルオロメチル)、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ)およびC₆₋₁₀アリール基(例、フェニル)からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基(例、フェニル)、(b)C₆₋₁₀アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、(d)C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、アセチル)、(e)カルボキシル基、(f)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシ-カルボニル)、(g)C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチルなどのC₁₋₃アルキル)およびC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル)から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし7員の複素環基、
- (i)C₇₋₁₆アラキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、(j)C₆₋₁₀アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル)、(k)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ)を示す]で表わされる基;

(iv)式



- 20 (Qaは式-(CH₂)_s- (sは1ないし3の整数を示す) または-(CH₂)_t-CH= (tは0ないし2の整数を示す) で表わされる基を、R⁷は水素原子またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシカルボニル基)を示す) で表わされる基;

(v)式



- 25 (R⁸は(a)水素原子、(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシカルボニル)、モルホリノお

WO 01/21169

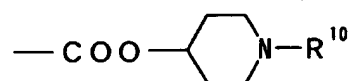
PCT/JP00/06376

67

よびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基）、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基）、(d) 式 $-CO-R^d$ (R^d はハロゲン原子（例、塩素）を有していてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基（例、ピリジル）を示す）で表わされる基、(e) 式 $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^e$ (r^1 は1
5 ないし3の整数を、 R^e は C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基（例、ピリジルなど）を示す）で表わされる基または(f) $-CONH-R^f$ (R^f は C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基）または C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル
15 など）を示す）を示す）で表わされる基；

(vi) 式 $-COOR^9$ (R^9 はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）を示す）で表わされる基；

(vii) 式



20

(R^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基）、モノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す）で表わされる基；

25

(viii) 式 $-CONR^{11}-R^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基）を、 R^{12} は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ

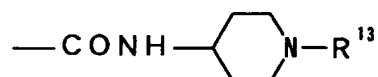
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

68

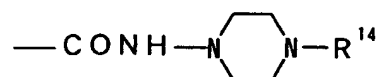
- 、(c)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニル）、(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシ-カルボニル）、(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシなどの C_{1-3} アルキル-カルボニルオキシ）、(g)スルファモイル、(h)オキソ化されていてもよい5ないし7員の複素環基および(i) C_{6-14} アリール（例、フェニル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基）を示す）で表わされる基；

(ix)式



- (R^{13} は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシ-カルボニル）から成る群から選ばれる置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基）、(c) C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル）、(d)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシ-カルボニル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニル基）または(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシ-カルボニル）を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどの C_{1-3} アルキル-カルバモイル基）を示す）で表わされる基；

25 (x)式



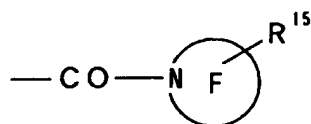
(R^{14} は C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基）または C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル）を示す）で表わされる基；

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

69

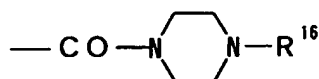
(xi)式



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基(特に、ピペリジル)を、R¹⁵は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基

- 5 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなどのC₁₋₃アルコキシカルボニルアミノ基)またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシカルボニルアミノ基)を示す)で表わされる基;

10 (xii)式



(R¹⁶は(a)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシカルボニル)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル

- 15 、プロピルなどのC₁₋₃アルキル基)、(b)ホルミル基、(c)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシカルボニル基)または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基(例、モルホリノカルボニル基)を示す)で表わされる基;

(xiii)式 $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$ (R¹⁷は(i)5ないし6員の複素環基(例、5ないし6員の環状アミノ基)を有していてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなどのC₁₋₃アルキル基)、(ii)C₂₋₆アルケニル基(例、エテニル基)または

- 25 (iii)C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチルなどのC₁₋₃アルキル)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル、ナフチル)を示す)で表わされる基;

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素など、好ましくはフッ素)またはC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシなど)を有していてもよいC₇₋₁₆

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

70

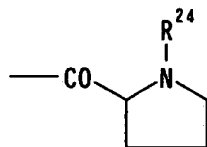
アラルキル基（好ましくは、ベンジル基）；または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基（例、チエニル）で置換された C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチルなどの C_{1-3} アルキル基）な

5 5 などが好ましい。

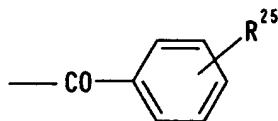
さらに、 R^3 の好適な例としては、以下の基なども挙げられる。

(xvi)式



〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

10 (xvii)式



〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xviii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

15 (xix)式 $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xx)式

$-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

20 (xxi)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xxii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

25 (xxiii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

71

R^4 で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などが好ましい。

R^4 で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）などが好ましい。

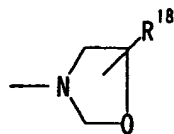
R^4 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基）などが好ましく、なかでも水素原子、メチル基が好ましく、特に水素原子が好適である。

R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基としては、例えば、式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

72

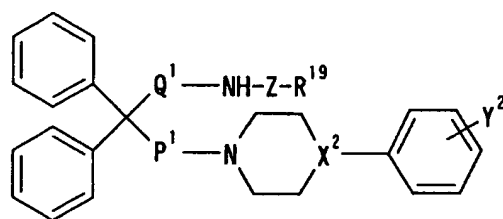


(R^{18} はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す)で表わされる基などが好ましい。

5 jとしては、0が好ましい。

さらに、本発明の製剤に用いられる化合物としては、前記した各記号の好ましい基を任意に組み合わせた化合物などが好ましく用いられるが、具体的には、次の化合物などが好適である。

(1) 式



10

〔式中、 R^{19} は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)、(iv)カルボキシル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、t-ブトキシカルボニルアミノ)および C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)から
15 成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)、(v)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノー又はジ- C_{1-3} アルキルアミノ)または(iv) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)を、 P^1 は C_{1-3} アルキレン基を、 Q^1 は C_{1-3} アルキ

20

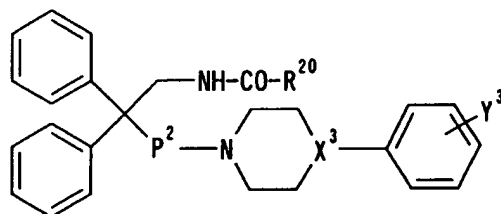
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

73

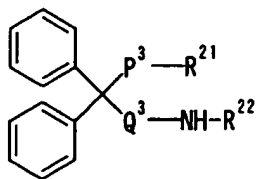
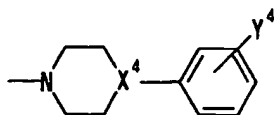
レン基を、 X^2 はCH、C-OHまたはNを、 Y^2 は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基）または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなどの C_{1-3} アルコキシ基）を、 Z はCO、SOまたは SO_2 （好ましくは、CO）を示す）で表わされる化合物またはその塩。

(2) 式



〔式中、 R^{20} は(i)水素原子または(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、 t -ブトキシカルボニルアミノ）および C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基）を、 P^2 は C_{1-3} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、好ましくは、トリメチレン）を、 X^3 はCH、C-OHまたはN（好ましくは、CH）を、 Y^3 は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）を示す〕で表わされる化合物またはその塩。

(3) 式

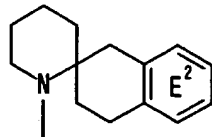
〔式中、 R^{21} は(i)式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

74

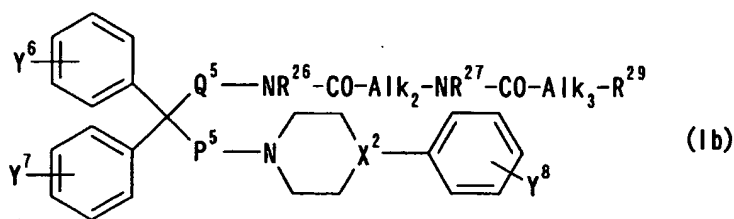
(式中、 X^4 はCHまたはNを、 Y^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す) または(ii)式



(式中、 E^2 環は1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシ)を有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を、

R^{22} は(i)水素原子、(ii) C_{7-16} アラルキル基(例、ベンジル)、(iii)ホルミル基、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニル)、(v) C_{1-6} アルキル(例、メチルなどの C_{1-3} アルキル)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、フェニルカルボニル)または(vi)1ないし4個の C_{1-6} アルキル(例、メチルなどの C_{1-3} アルキル)を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル基(例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル)を、 P^3 は C_{1-3} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、好ましくは、トリメチレン)を、 Q^3 は C_{1-3} アルキレン基(例、メチレン、エチレン、トリメチレン)を示す] で表わされる化合物またはその塩。

(4) 式



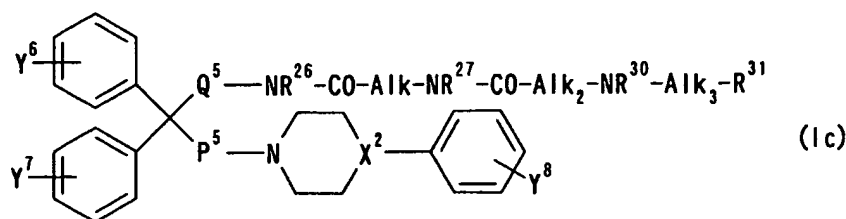
[式中、 P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基(例、メチレン、エチレン、トリメチレン)を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ)を；その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

75

(5) 式



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩。

さらに好ましい化合物の例としては、下記のものなどが挙げられるが、これら

5 に限定されるものではない。

参考例 I A-1 : 1-(5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)-4-フェニルピペリジン

参考例 I A-2 : 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

10]

参考例 I A-3 : 1-[5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンチル]-4-フェニルピペリジン

参考例 I A-4 : 1-[5-アミノ-4, 4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

参考例 I A-5 : 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

15]

参考例 I A-6 : 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

20]

参考例 IIA-1 : 1-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン

参考例 IIA-2 : 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例 IIA-3 : 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(モルホリノ)ペンタン 塩酸塩

25]

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

76

- 参考例IIA-4 : 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-5 : 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 5 参考例IIA-6 : 1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩
- 参考例IIA-7 : 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩
- 10 参考例IIA-8 : 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-9 : 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-10 : 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 15 参考例IIA-11 : 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン
- 参考例IIA-12 : 4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル) ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 20 参考例IIA-13 : 4, 4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 2塩酸塩
- 参考例IIA-14 : 4, 4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-15 : 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ) ペンタン
- 25 参考例IIA-16 : 4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-17 : 4, 4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

77

- 参考例IIA-18: 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-19: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン
- 5 参考例IIA-20: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン
- 参考例IIA-21: 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-22: 4, 4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 10) -1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩
- 参考例IIA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩
- 15 ノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩
- 参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2塩酸塩
- 20 エニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2塩酸塩
- 参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩
- 参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン
- 25 ル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン
- 参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

78

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2
塩酸塩

参考例IIA-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2
5 塩酸塩

参考例IIA-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2
塩酸塩

10 参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩
15

参考例IIA-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩
20

参考例IIA-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

25 参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-2: 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例1B-3: 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

79

ペリジノ) - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-4 : 5 - [4 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-5 : 5 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-6 : 5 - [4 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-7 : 5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-8 : 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例 1 B-9 : 5 - [4 - (4-クロロフェニル) ピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-10 : 7 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

参考例 2 B-1 : 5 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-2 : 1-ホルミルアミノ-5 - [4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル) ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-3 : 1-ホルミルアミノ-5 - [4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル) ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例 3 B-1 : 1-アセチルアミノ-5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B-2 : 1-アセトアセチルアミノ-5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B-3 : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチル 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

80

- 参考例 3 B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸
- 参考例 3 B-5 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア
- 5 参考例 3 B-6 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩
- 参考例 3 B-7 : フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート
- 参考例 3 B-8 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン 2 塩酸塩
- 10 参考例 3 B-9 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩
- 参考例 3 B-10 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩
- 15 参考例 3 B-11 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル
- 実施例 1 : ベンジル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩
- 20 実施例 2 : tert-ブチル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート
- 実施例 3 : 4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2 塩酸塩
- 実施例 4 : N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチル
- 25 ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩
- 実施例 5 : N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩
- 実施例 6 : N-ベンジル-N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン 2 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

81

実施例 7 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2 塩酸塩

実施例 8 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2 塩酸塩

5 実施例 9 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2 塩酸塩

実施例 10 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

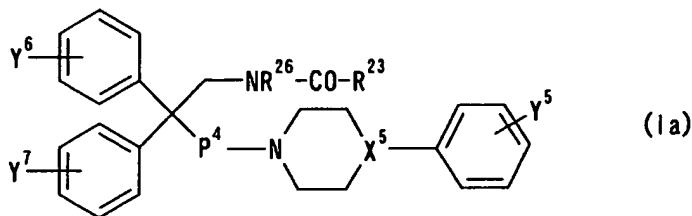
10 実施例 11 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

実施例 12 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2 塩酸塩

実施例 13 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2 塩酸塩

15 実施例 14 ~ 実施例 131 の化合物。

上記の化合物 (I) のうち、式



〔式中、 R^{23} はハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）および C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）を有する C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）を、 P^4 は C_{1-3} アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン）を、 X^5 はCH、C-OHまたはNを、 Y^5 は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）を； R^{26} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Y^6 および Y^7 は同一または異なって水素

20

25

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

82

原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）を示す〕で表わされる化合物またはその塩は新規な化合物である。

R^{23} としては、ベンジルオキシカルボニルアミノなどを有する C_{1-3} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）などが好ましい。

P^4 としては、トリメチレンが好ましい。

Y^5 としては、水素原子、フッ素原子、メトキシが好ましい。

10 Y^6 および Y^7 としては、水素原子が好ましい。

R^{26} としては、水素原子が好ましい。

化合物（I a）の具体例としては、実施例1、57、58、75、76、77、80または103の化合物などが好ましい。

また、前記した式（I b）または（I c）で表わされる化合物またはその塩も
15 新規な化合物である。

化合物（I b）の具体例としては、実施例44、45、47、104、105、106、107、108、109、115、116、117、118、120、121、122、124、125、127、128、130または131の化合物などが好ましい。

20 化合物（I c）の具体例としては、実施例51、59、65の化合物などが好ましい。

本発明の化合物（I a）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I a）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I a）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I a）に変化する化合物であってよい。

化合物（I a）のプロドラッグとしては、化合物（I a）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I a）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

83

ロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I a) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I a) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I a) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I a) から製造することができる。

また、本発明の化合物 (I a) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I a) に変化するものであってもよい。

化合物 (I b) 、 (I c) は、プロドラッグとして用いてもよく、該プロドラッグとしては、前記化合物 (I a) のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

化合物 (I) が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは医薬的に許容される塩が好ましい。

医薬的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩 ; 酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が用いられるが、これらの塩に限定されるものではない。

また、医薬的に許容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩なども挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などの

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

84

アルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

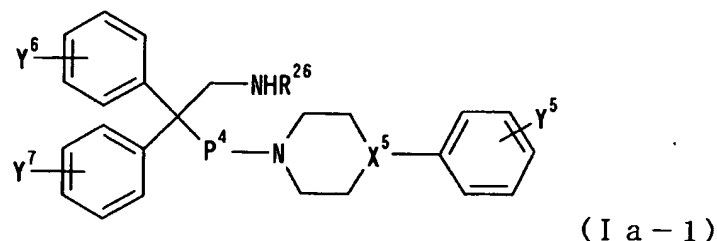
- 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

化合物（I）またはその塩は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）で標識されていてもよい。

- さらに、化合物（I）またはその塩は、無水物であっても、水和物であってもよい。

本発明の剤に使用される化合物（I）またはその塩は、自体公知の方法、例えば、特開平8-253447号公報、特開平10-81665号公報、特開平11-71350号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

- 例えば、化合物（I a）またはその塩は、式

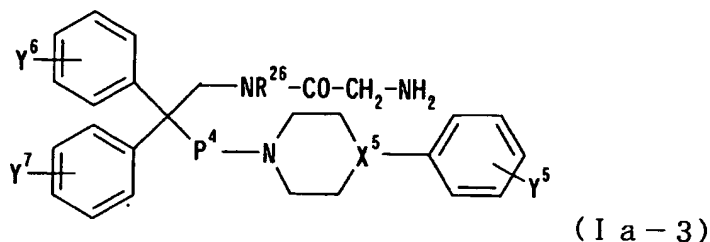


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 R^{23} は前記と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反

- 応させてアシル化するか、または、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式

WO 01/21169

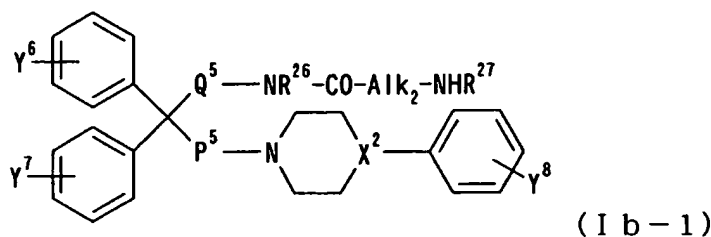
PCT/JP00/06376

85



〔式中、 R^{32} は C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基を、 X は脱離基を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることごとによって、

化合物 (I b) またはその塩は、式

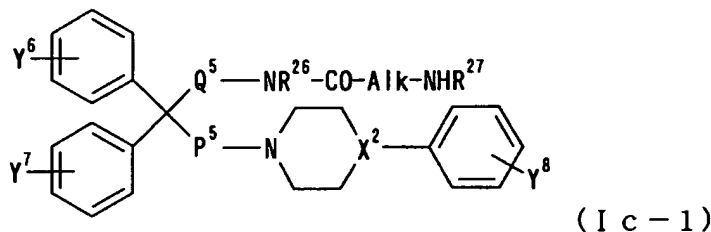


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



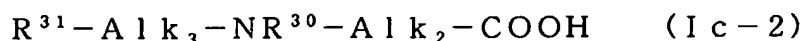
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させてアシル化することにより、また

10 化合物 (I c) またはその塩は、式



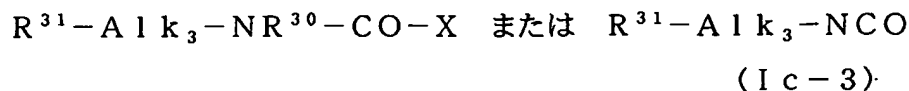
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と、

(1) Alk_2 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基の場合、式



15 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させてアシル化するか、または

(2) Alk_2 が結合手の場合、式



20 〔式中、 X は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることによって製造することができる。

化合物 (I a-1)、(I a-3)、(I b-1)、(I c-1) またはその

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

86

塩は、自体公知の方法、例えば、特開平 8-253447 号公報、特開平 10-81665 号公報、特開平 11-71350 号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

式 (I a-2)、(I b-2) または (I c-2) で表される有機酸の反応性誘導体としては、化合物 (I a-2)、(I b-2) または (I c-2) の酸無水物、酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、活性エステルなどが用いられ、なかでも活性エステルが好ましい。

式 (I a-4) で表される反応性誘導体としては、アラルキルオキシカルボニルハライド (例、アラルキルオキシカルボニルクロリド、アラルキルオキシカルボニルブロミドなど)、アラルキルオキシ基を含む炭酸エステルまたはその等価体 (例、アラルキル フェニル 炭酸エステル、アラルキル p-ニトロフェニル 炭酸エステル、N-((アラルキルオキシ)カルボニルオキシ)こはく酸イミド、1-((アラルキルオキシ)カルボニル)イミダゾールなど) などが用いられ、なかでも脱離基 X が塩素、p-ニトロフェニルオキシ基であるアラルキルオキシカルボニルクロリド、アラルキル p-ニトロフェニル 炭酸エステルが好ましい。

式 (I c-3) で表される反応性誘導体としては、窒素にアリール基またはアラルキル基を持つカルバミン酸ハライド (例、カルバミン酸クロリド、カルバミン酸ブロミドなど)、カルバミン酸エステルまたはその等価体 (例、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸 p-ニトロフェニル、N-((アミノ)カルボニルオキシ)こはく酸イミド、1-((アミノ)カルボニル)イミダゾールなど)、イソシアネートなどが用いられ、なかでもイソシアネートが好ましい。

アシル化およびウレイド化反応は、公知の方法 [例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミック プレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法] に準じて行うことができる。

例えば、式 (I a-2)、(I b-2) または (I c-2) で表される有機酸の反応性誘導体あるいは (I a-4)、(I c-3) で表される反応性誘導体を、1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量と化合物 (I a-1)、(I a-3)、(I b-1)、(I c-1) またはその塩とを、不活性溶媒中で反応温度

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

87

約−20℃から約50℃（好ましくは約0℃ないし室温）、反応時間約5分間から約100時間で反応させることにより行う。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルミルアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。また、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。

10 塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などが挙げられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、中でもトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

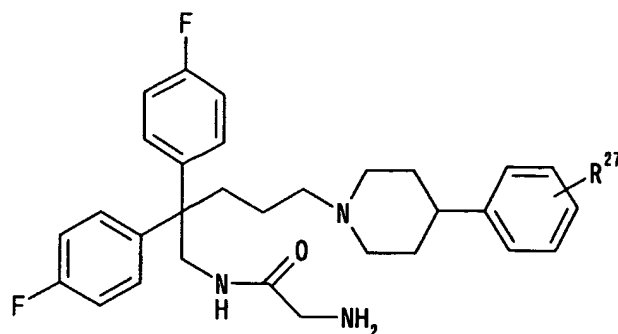
また、カルボン酸から活性エステルによってアシル化する場合には、1ないし1.5当量のカルボン酸とジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSC）などの脱水縮合剤（1ないし1.5当量）存在下不活性溶媒中（例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、テトラヒドロフラン）で約0℃ないし室温下、約0.5ないし約24時間反応させる方法によっても製造できる。この時、1ないし1.5当量のN-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド（HONB）などのカルボン酸の活性化剤を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。

式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

88



〔式中、 R^{27} は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシなど）を示す。〕で表される化合物またはその塩は、化合物（I b）またはその塩を製造するための新規な合成中間体である。この合成中間体は、自体公知の方法、例えば特開平8-253447号公報、特開平10-81665号公報、特開平11-71350号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

化合物（I）またはその医薬的に許容される塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、化合物（I）またはその医薬的に許容される塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど）に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば、肥満症〔例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

89

(hypoplastic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

また、化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、
10 膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、化合物またはその医薬的に許容される塩は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

15 本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)、(I a)、(I b)、(I c)またはその医薬的に許容される塩を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは
20 は無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン
25 スターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロー

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

90

ス、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HP C）などが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

- 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

- 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

- 防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

91

錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤;注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩(好

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

92

ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、CS-011などが挙げられる。

- 5 インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えば、レパグリニド、ナテ
10 グリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

 ビッグアナイド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

- インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン
15 ン;ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛;塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフ
20 ラグメントあるいは誘導体(例、INS-1など)であってもよい。

 なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

- 25 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

 上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、プラムリンタイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

 上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

93

グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

- 5 グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、NGF、LY-333531などが挙げられる。

- 上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711) などが挙げられる。

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

- 15 食欲抑制薬としては、例えば、マジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リプスタチンなどが挙げられる。

- 上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸) デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸) マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

94

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

- 5 上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

- 10 フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる。

- 15 上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

- 20 前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

- 25 併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

95

- られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物; 併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

- 10 本発明は、さらに下記の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は、0ないし30℃を示し、その他の定義は、次の意味を示す。

- 15 s : シングレット(singlet)
d : ダブルレット(doublet)
t : トリプレット(triplet)
q : クアルテット(quartet)
m : マルチプレット(multiplet)
20 br : ブロード(broad)
brs : ブロードシングレット(broad singlet)
ABq : ABクアルテット(ABquartet)
dd : ダブルダブルレット(double doublet)
J : カップリング定数(coupling constant)
25 Hz : ヘルツ(Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

96

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁器共鳴 (測定はフリー体を用いた)

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

	DNA	: デオキシリボ核酸
	cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
	A	: アデニン
10	T	: チミン
	G	: グアニン
	C	: シトシン
	RNA	: リボ核酸
	mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
15	dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
	dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
	dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
	dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
	ATP	: アデノシン三リン酸
20	EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
	SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
	EIA	: エンザイムイムノアッセイ
	Gly	: グリシン
	Ala	: アラニン
25	Val	: バリン
	Leu	: ロイシン
	Ile	: イソロイシン
	Ser	: セリン
	Thr	: スレオニン

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

97

	C y s	: システイン
	M e t	: メチオニン
	G l u	: グルタミン酸
	A s p	: アスパラギン酸
5	L y s	: リジン
	A r g	: アルギニン
	H i s	: ヒスチジン
	P h e	: フェニルアラニン
	T y r	: チロシン
10	T r p	: トリプトファン
	P r o	: プロリン
	A s n	: アスパラギン
	G l n	: グルタミン
	p G l	: ピログルタミン酸
15	M e	: メチル基
	E t	: エチル基
	B u	: ブチル基
	P h	: フェニル基
	T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基
20	また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。	
	T o s	: p-トルエンスルホニル
	C H O	: ホルミル
	B z l	: ベンジル
25	C l ₂ B z l	: 2, 6-ジクロロベンジル
	B o m	: ベンジルオキシメチル
	Z	: ベンジルオキシカルボニル
	C l - Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
	B r - Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

98

- Boc : t-ブトキシカルボニル
- DNP : ジニトロフェノール
- Trt : トリチル
- Bum : t-ブトキシメチル
- 5 Fmoc : N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
- HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
- HOObt : 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-
1, 2, 3-ベンゾトリアジン
- HONB : N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル
10 ボキシイミド
- DCC : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
- WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
ボジイミド塩酸塩
- DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン
- 15 IPE : ジイソプロピルエーテル
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

- 20 ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

- 25 〔配列番号：4〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定する

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

99

ために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕

- 5 ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

- 10 〔配列番号：10〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕

- 15 ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒト

- 20 SLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒト

SLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

- 25 ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

参考例6Dで得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8は、平成11

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

100

年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所（IFO）に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

5 実施例

以下の参考例IA～IVAは、特開平8-253447号公報に従って製造することができる。

参考例IA-1：1-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン
10 1-（5-ホルムアミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン

参考例IA-2：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

参考例IA-3：1-〔5-アミノ-4-（4-メトキシフェニル）-4-フェニルペンチル〕-4-フェニルピペリジン
15

参考例IA-4：1-〔5-アミノ-4，4-ビス（4-クロロフェニル）ペンチル〕-4-（4-フルオロフェニル）ピペラジン

参考例IA-5：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（6-アミノ-4，4-ジフェニルヘキシル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕
20

参考例IA-6：3，4-ジヒドロ-6，7-ジメトキシ-1'-（7-アミノ-4，4-ジフェニルヘプチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

参考例IIA-1：1-（N，N-ジメチルアミノ）-4，4-ジフェニル-5-（ホルミルアミノ）ペンタン
25

参考例IIA-2：1-（N-ベンジル-N-メチルアミノ）-4，4-ジフェニル-5-（ホルミルアミノ）ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3：4，4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-（モルホリノ）ペンタン 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

101

- 参考例IIA-4: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-5: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 5 参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩
- 参考例IIA-7: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩
- 10 参考例IIA-8: 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-9: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-10: 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 15 参考例IIA-11: 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン
- 参考例IIA-12: 4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル) ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 20 参考例IIA-13: 4, 4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 2塩酸塩
- 参考例IIA-14: 4, 4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-15: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ) ペンタン
- 25 参考例IIA-16: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-17: 4, 4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

102

- 参考例IIA-18: 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-19: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン
- 5 参考例IIA-20: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン
- 参考例IIA-21: 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-22: 4, 4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 10) -1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩
- 参考例IIA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩
- 15) -1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン
- 参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2 塩酸塩
- 20) -1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2 塩酸塩
- 参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2 塩酸塩
- 参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン
- 25) -1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩
- 参考例IIA-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

103

塩

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2

塩酸塩

5 参考例IIA-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2

塩酸塩

参考例IIA-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2

10 塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

15 参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例IIA-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

20 参考例IIA-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-

25 ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-40: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]ヘプタン 2 塩酸塩

参考例IIA-41: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(β -フェネチルアミノ)ヘプタン 2 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

104

参考例IIA-42: 7-アセチルアミノ-1-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミノ)]-4, 4-ジフェニルヘプタン
2 塩酸塩

参考例IIA-43: 7-アセチルアミノ-1-[N-ベンジル-N-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)]アミノ]-4, 4-ジフェニルヘプタン 2 塩酸塩

参考例IIA-44: 1'-[7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

10 参考例IIA-45: 1'-[7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-46: 1'-[7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-47: 1'-[7-(シクロヘキシルアセチル)アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-48: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-(フェニルアセチルアミノ)ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-49: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

25 参考例IIA-50: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-51: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(4-クロロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル]スピロ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

105

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-52: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3-ニトロフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

5 参考例IIA-53: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-ニトロフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-54: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メチルフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ

10 〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-55: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-56: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(2-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-57: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

20 参考例IIA-58: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-59: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-[(3, 4-ジメトキシフェニルアセチル) アミノ]-4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

25 参考例IIA-60: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3, 4-メチレンジオキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-61: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

106

ジフェニル-7-[(フェノキシアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-62: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(2-チエニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

5

参考例IIA-63: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(3-チエニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-64: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(3-フェニルプロピオニル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

10

参考例IIA-65: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-66: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(1-ナフチルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

15

参考例IIA-67: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(2-ナフチルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

20

参考例IIA-68: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIIA-1:

- 25 (1) 4, 4-ジフェニル-5-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル
 (2) 7-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-スピロ-2'-ピペリジン-1'-イル)-4, 4-ジフェニル-5-ヘプテンニトリル 塩酸塩
 (3) 1-(7-アミノ-4, 4-ジフェニル-2-ヘプテニル)-6', 7'-

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

107

ジメトキシ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロナフタレン-2'-スピロ
-2-ピペリジン

参考例IIIA-2: N-(7-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロナフタレン-2-スピロ-2'-ピペリジン-1'-イル)-4, 4-ジ
5 フェニル-5-ヘプテニル)-3-(4-メトキシフェニル) プロピオンアミド
塩酸塩

参考例IVA-1: 4, 4-ジフェニル-1-[(6-メトキシ-1, 2, 3, 4
-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノ]-7-{[3-(4-メトキシフェニ
ル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

10 参考例IVA-2: 4, 4-ジフェニル-1-[3-(4-メトキシフェニル) ピ
ペリジノ]-7-{[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ
プタン 塩酸塩

参考例IVA-3: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-7-
[(3-フェニルプロピオニル) アミノ] ヘプタン 塩酸塩

15 参考例IVA-4: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(3-メトキシフェニル) ピ
ペリジノ]-7-{(3-フェニルプロピオニル) アミノ} ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-5: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(4-メトキシフェニル) ピ
ペリジノ]-7-{[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ
プタン 塩酸塩

20 参考例IVA-6: 4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)
プロピオニル] アミノ}-1-[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3(1H)-
ベンズアゼピン-3-イル] ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-7: 1-[7-アセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3(1
H)-ベンズアゼピン-3-イル]-4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-
25 メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-8: 4, 4-ジフェニル-1-(7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4
, 5-テトラヒドロ-3(1H)-ベンズアゼピン-3-イル)-7-{[3-
(4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-9: 1-(8, 9-ジメトキシ-6, 6-ジメチル-1, 2, 3

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

108

, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン-3-イル)-4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-10: 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} -1- (シス-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [f] キノリン-1-イル) ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-11: 1- (3-アザ-6-メチル-1, 1a, 2, 3, 4, 4a-ヘキサヒドロ-9-フルオレノン-3-イル)-4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

10 参考例IVA-12: 3, 4-ジヒドロ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピロリジン] 塩酸塩

参考例IVA-13: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

15 参考例IVA-14: 6-エトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

20 参考例IVA-15: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ジメチルアミノフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-16: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

25 参考例IVA-17: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-18: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

109

ニルヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-19: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(4-ピリジル)プロピオニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 2塩酸塩

5 参考例IVA-20: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔2-(5-メトキシインダン)カルボニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-21: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオニル

10 }アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-22: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 -1-オン 塩

15 酸塩

参考例IVA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-5-ニトロ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-7-ニトロ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

20 参考例IVA-25: 7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 2塩酸

25 塩

参考例IVA-26: 7-アセチルアミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{〔3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル〕アミノ}ヘブチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

110

参考例IVA-27: 7-アセチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{
4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ア
ミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

5 参考例IVA-28: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-1'-{4,
4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミ
ノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-29: 6, 7-ジエトキシ-3, 4-ジヒドロ-1'-{4, 4-
ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘ
10 プチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-30: 3, 4-ジヒドロ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-
(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフ
タレン-2(1H), 2'-ヘキサメチレンイミン] 塩酸塩

参考例IVA-31: (+)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-
15 -ジフェニル-7-{(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル}ス
ピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-32: (-)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-
-ジフェニル-7-{(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル}ス
ピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

20 参考例IVA-33: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
4, 4-ジフェニル-7-{(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ}ヘプチ
ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]-1-オン塩酸塩

参考例IVA-34: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
4, 4-ジフェニル-7-{(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチ
25 ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-35: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
4, 4-ジフェニル-7-{(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチ
ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-36: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

111

4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] ア
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-37: (+) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
5 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] ア
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-38: (+) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェ
10 ニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-39: (-) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェ
ニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-40: (-) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
15 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] ア
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-41: (+) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] ア
20 ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-42: 3, 4-ジヒドロ-4' - {4, 4-ジフェニル-7- { [
3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナ
フタレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-43: 3, 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4' - {4, 4-ジフェ
25 ニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチル} ス
ピロ [ナフタレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-44: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4' - {4, 4-
ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

112

ル}スピロ〔ナフタレン-2(1H), 3'-モルホリン〕塩酸塩

参考例IVA-45: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-メチル-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]}ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2(1H), 2'-ピペラジン〕2塩

5 酸塩

参考例1B~40Bは、特開平10-81665号公報に従って製造することができる。

参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

- 10 参考例1B-2: 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例1B-3: 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

- 15 参考例1B-4: 5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-5: 5-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

- 20 参考例1B-6: 5-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-7: 5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

- 25 参考例1B-8: 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例1B-9: 5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-10: 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

113

- 参考例 2 B-1 : 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩
- 参考例 2 B-2 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩
- 5 参考例 2 B-3 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ピリジル) ピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩
- 参考例 3 B-1 : 1 - アセチルアミノ - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩
- 参考例 3 B-2 : 1 - アセトアセチルアミノ - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩
- 10 参考例 3 B-3 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] スクシナムド酸エチル 塩酸塩
- 参考例 3 B-4 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] スクシナムド酸
- 15 参考例 3 B-5 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - エチルウレア
- 参考例 3 B-6 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩
- 参考例 3 B-7 : フェニル N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] カルバメート
- 20 参考例 3 B-8 : 1 - アセチルアミノ - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 - フェニル - 2 - (2 - ピリジル) ペンタン 2 塩酸塩
- 参考例 3 B-9 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩
- 25 参考例 3 B-10 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩
- 参考例 3 B-11 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

114

参考例 3 B-1 2 : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2-フェニル- 2- (2-ピリジル) ペンチル] スクシニアミド
酸エチル 2 塩酸塩

参考例 4 B-1 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
5 ペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3-ペンタメチレンウレア 塩酸
塩

参考例 4 B-2 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3- (3-ヒドロキシプロピル)
ウレア 塩酸塩

10 参考例 4 B-3 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3- (4-ヒドロキシブチル) ウ
レア 塩酸塩

参考例 4 B-4 : 3- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロ
キシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸エチ
15 ル

参考例 4 B-5 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3- (2-ジメチルアミノエチル
) ウレア

参考例 4 B-6 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
20 ペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3- (3-ジエチルアミノプロピ
ル) ウレア

参考例 4 B-7 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3- [3- (2-ピロリドン-1
-イル) プロピル] ウレア

25 参考例 4 B-8 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3- (2-ピペリジノエチル) ウ
レア

参考例 4 B-9 : 2- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロ
キシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] エタンスルホンア

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

115

ミド 塩酸塩

参考例4B-10: 2-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] エタンスルホン酸

5 参考例5B-1: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸

参考例5B-2: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸

10 参考例5B-3: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸

参考例5B-4: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸

参考例5B-5: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル] スクシニアミド酸

15 参考例6B-1: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシンエチルエステル 2塩酸塩

参考例6B-2: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸エチル 2塩酸塩

20 参考例7B-1: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシン

参考例7B-2: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸

25 参考例8B-1: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) プロパンアミド

参考例8B-2: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニル-1-(3-ピロリジン-1-イル) プロピオニルアミノ) ペンタン

参考例8B-3: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

116

ノ] - 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピオニルアミノ] - 2, 2-ジフェニ
ルペンタン

参考例 9 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリ
ジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (t-ブトキシカルボニル) アミ

5 ノプロパンアミド

参考例 10 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - アミノプロパンアミド 2 塩酸
塩

参考例 11 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
10 リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (アセチルアミノ) プロパンア
ミド

参考例 12 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (プロピオニルアミノ) プロパ
ンアミド

15 参考例 13 B : 1 - [4, 4-ジフェニル-5 - (フェニルオキシカルボニルア
ミノ) ペンタノイル] - 4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジ
ン

参考例 14 B : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] - 3 - [3 - (ヒドロキ
20 シ) プロピル] ウレア

参考例 15 B : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] - 3 - [3 - (ジメチル
アミノ) エチル] ウレア

参考例 16 B : 1 - (5 - アセチルアミノ - 4, 4-ジフェニルペンタノイル)
25 - 4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジン

参考例 17 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] スクシンアミド酸エチル

参考例 18 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] スクシンアミド酸

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

117

参考例 19 B : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル] - 3 - [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジノ) プロピル] ウレア

参考例 20 B : 5 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフェニル - 1 ホルミルペンタナミン

参考例 21 B : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [3 - (ヒドロキシ) プロピル] ウレア

参考例 22 B : 1 - ホルミルアミノ - [5 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキサメチレンイミン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 23 B : 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 - フェニル - 2 - (2 - チエニル) ペンタン 塩酸塩

参考例 24 B : 2 , 2 - ビス (4 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノペンタン 塩酸塩

参考例 25 B : N - [2 , 2 - ビス (4 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ]] ペンチルスクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 26 B : N - [2 , 2 - ビス (4 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ]] ペンチルスクシンアミド酸

参考例 27 B - 1 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [(1 - エトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] ウレア

参考例 27 B - 2 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (1 - ピロリジノ) エチル] ウレア

参考例 27 B - 3 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

118

ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] ウレア

参考例 27B-4 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-アミノプロピル) -

5 3-メチルウレア

参考例 27B-5 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (5-ヒドロキシペンチル
) ウレア

参考例 27B-6 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
10 ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3-メチルウレア

参考例 27B-7 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (メチルアミノ) エ
チル] - 3-メチルウレア

15 参考例 27B-8 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル)
- 3-メチルウレア

参考例 27B-9 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (アセチルアミノ)

20 エチル] ウレア

参考例 27B-10 : 4 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド酪酸エチル

参考例 27B-11 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-ヒドロキシプロピ

25 ル) ウレア

参考例 27B-12 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (1-ベンジルピペリジ
ン-4-イル) ウレア

参考例 27B-13 : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

119

シビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-14: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-ベンジルピペラジン-

5 1-カルボキサミド

参考例 27B-15: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド

参考例 27B-16: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3-(トリフルオロアセチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-17: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-(t-ブトキシカルボキサミド) ピペリジン-1-カルボキサミド

15 参考例 27B-18: [4-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] ピペリジノ] 酢酸エチル

参考例 27B-19: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3-[1-(トリフルオロアセチル) ピペリジン-4-イル] ウレア

20 参考例 27B-20: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-ホルミル-1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 27B-21: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-(3-ヒドロキシプロピル) -1-ピペラジンカルボキサミド

25 参考例 27B-22: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-(エトキシカルボニル) -1-ピペラジンカルボキサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

120

参考例 27 B-23 : 1 N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -4- (モルホリノカルボニルメチル) -1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 28 B-1 : 3- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸

参考例 28 B-2 : 4- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] 酪酸

参考例 29 B : 1 N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ビニルスルホンアミド

10 参考例 30 B : 1 N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -2- (ピロリジノ) エチルスルホンアミド

参考例 31 B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [3- (カルバモイルオキシ) プロピル] ウレア

15 参考例 32 B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 33 B-1 : 4- [4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ] ピペリジノ-4-オキソ酪酸エチル

参考例 33 B-2 : N-エチル-4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 参考例 33 B-3 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (1-アセチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 33 B-4 : N-エトキシカルボニルメチル-4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル]

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

121

アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド

参考例 3 3 B-5 : 3-[4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ]
ピペリジノ-3-オキソプロピオン酸エチル

- 5 参考例 3 4 B-1 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(1-エチルピペリジン-
4-イル) ウレア

参考例 3 4 B-2 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[1-(2-ヒドロキシエ
10 チル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例 3 4 B-3 : 3-[4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒド
ロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノピ
ペリジノ] プロピオン酸エチル

- 15 参考例 3 4 B-4 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[1-(3-ヒドロキシブ
ロピル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例 3 5 B : 1-[(ピペリジン-4-イル) カルボキサミド] -5-[4-
(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペ
ンタン 2 塩酸塩

- 20 参考例 3 6 B-1 : 1-[(N-エチルピペリジン-4-イル) カルボキサミド
]-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-
ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 6 B-2 : 1-[[N-(エトキシカルボニルメチル) ピペリジン-4
-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキ
25 シピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 6 B-3 : 1-[[N-(2-モルホリノエチル) ピペリジン-4-イ
ル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ
ペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

参考例 3 6 B-4 : 1-[[N-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

122

－イル] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシ
シピペリジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

参考例 3 7 B－1：1－[[(N－エチルカルバモイル) ピペリジン－4－イル
] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピペ

5 リジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－2：1－[[(N－メチルカルバモイル) ピペリジン－4－イル
] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピペ
リジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－3：1－[[(N－フェニルカルバモイル) ピペリジン－4－イ
10 ル] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピ
ペリジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－4：1－[[(N－(4－クロロベンゾイル) ピペリジン－4－
イル] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシ
ピペリジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

15 参考例 3 7 B－5：1－[[N－(エトキシカルボニルアセチル) ピペリジン－
4－イル] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロ
キシピペリジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－6：1－[[N－(3－メトキシカルボニルプロピオニル) ピペ
リジン－4－イル] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4
20 －ヒドロキシピペリジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－7：1－[[N－(ニコチノイル) ピペリジン－4－イル] カル
ボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピペリジノ
] －2，2－ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 7 B－8：1－[[N－(4－ジメチルアミノブチリル) ピペリジン－
25 4－イル] カルボキサミド] －5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロ
キシピペリジノ] －2，2－ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 8 B：1－[(N－プロピルピペリジン－4－イル) カルボキサミド]
－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピペリジノ] －2，2－
ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

123

参考例39B: 1- [[N-3-ピリジルアセチル) ピペリジン-4-イル] カ
ルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジ
ノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例40B: 1- [[N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カ
5 ボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジ
ノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例1C~15Cは、特開平11-71350号公報に従って製造すること
ができる。

参考例1C: 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-
10 クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カル
バメート

参考例2C: ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキ
シピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例3C: 1- (N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-ク
15 ロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カルバメ
ート

参考例4C: 1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェ
ニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例5C-1: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-
20 ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン
-4-イル) ウレア

参考例5C-2: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -
2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル)
ウレア

25 参考例5C-3: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-
ジフェニルペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-4: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-
ジフェニルペンチル) -3- (1- (イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

124

参考例5C-5 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例6C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウ

5 レア

参考例7C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例8C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) ニコチンアミド 2塩酸塩

10

参考例8C-2 : 2-クロロエチル (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート

参考例9C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -4, 5-ジヒドロ-2-オキサゾロン

15 参考例10C-1 : 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) アセタミド

参考例10C-2 : 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチ

20 ル) アセタミド

参考例11C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -2- (ピペリジン-4-イル) アセタミド 2塩酸塩

参考例11C-2 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -2- (ピペリジン-4-イリデン) アセタミド 2塩酸塩

25 参考例12C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2-フェニル-2- (2-ピリジル) ペンチル) -1- (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-2 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2-フェ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

125

ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボキ
サミド 3塩酸塩

参考例12C-3 : N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビ
ス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボ

5 キサミド 2塩酸塩

参考例12C-4 : N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-(4-フ
ルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カ
ルボキサミド 2塩酸塩

参考例13C-1 : 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェ
10 ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-2 : 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェ
ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレ
ア 3塩酸塩

参考例13C-3 : 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェ
15 ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)
ウレア 3塩酸塩

参考例13C-4 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビ
ス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イ
ル)ウレア 2塩酸塩

20 参考例13C-5 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビ
ス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

参考例13C-6 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビ
ス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウ
レア

25 参考例13C-7 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フ
ルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-
4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-8 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

126

ルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 塩酸塩

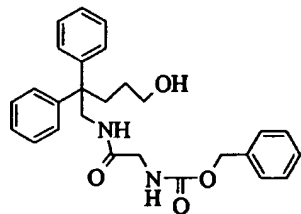
参考例13C-9 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例14C : N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)アセトアミド 塩酸塩

参考例15C : N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)アセトアミド 塩酸塩

10 参考例1D

ベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンタノール(15.8 g)のアセトニトリル(100 ml)

15 溶液に2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(13 g)、WSC(14 g)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(21 g)を得た。

融点 : 122-123℃.

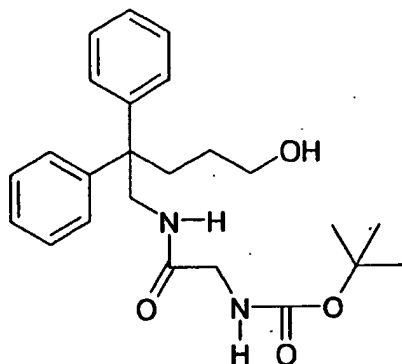
20 参考例2D

tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

127



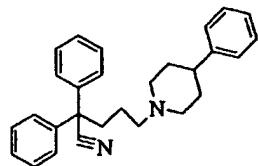
5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(4 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液に2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(3.5 g)、WSC(4 g)とトリエチルアミン(5 ml)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; 酢酸エチル)して標題化合物(4g)を得た。

油状物:

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.2-1.6 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.802.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.69 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.0 (1H, br), 5.70 (1H, br), 7.1-7.4 (10H, m).

参考例 3 D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンニトリル



5-ブロモ-2,2-ジフェニルペンタンニトリル(9.5 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に、炭酸カリウム(6 g)と4-フェニルピペリジン(4.8 g)を加えた。反応液を60℃で一晩攪拌後、濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(11 g)を得た。

融点: 88-89℃.

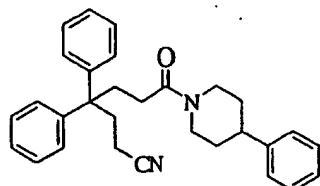
参考例 4 D

7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプタンニトリル

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

128



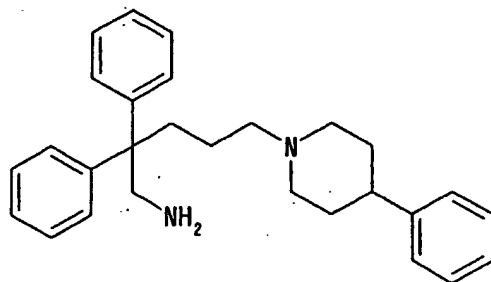
- 6-シアノ-4,4-ジフェニルヘキサン酸 (5.87g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液に塩化チオニル (3.57 g) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液にフェニルピペリジン (4.8 g) とトリエチルアミン (5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を少しずつ加えさらに室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1~1:1) で溶出し標題化合物 (7.5 g) を得た。

油状物：

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19-1.95 (4H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.20-2.79 (6H, m), 2.91 (1H, dt, J=2.6, 18.0 Hz), 3.38-3.52 (1H, m), 4.66-4.80 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m) .

参考例5D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチルアミン



15

- 参考例3Dで製造した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンニトリル (10.0 g) を水素化リチウムアルミニウム (4.8 g) と塩化アルミニウム (16.9 g) のTHF (350 ml) 懸濁液に氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) を氷冷下少しずつ加え5分間攪拌し、エーテル (500 ml) を加えセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

129

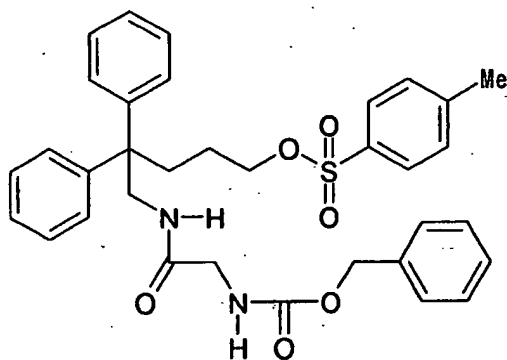
酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (8.1 g) を得た。

油状物：

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.25-1.36 (4H, m), 1.69-2.03 (6H, m), 2.10-2.18 (2H, m),
 5 2.28-2.48 (3H, m), 2.90 (2H, d, J=11.4 Hz), 3.33 (2H, s), 7.12-7.32 (15H, m) .

参考例6D

ベンジル 2-((5-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

参考例1Dで得られた化合物 (5.50 g) のアセトニトリル溶液 (150 ml) に、トリ
 エチルアミン (2.76 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (0.16 g) および塩化 p-ト
 ルエンスルホニル (3.79 g) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液
 を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られ
 15 た残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (6.28 g) を得た。

融点：143-144℃

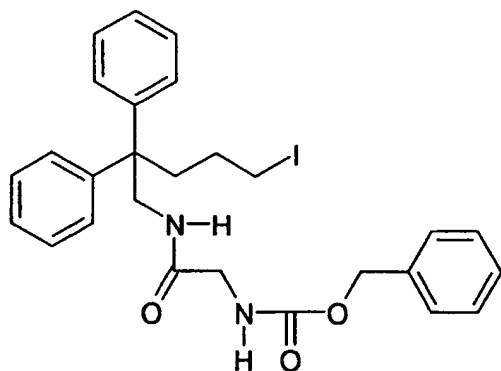
参考例7D

ベンジル 2-((5-ヨード-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

130



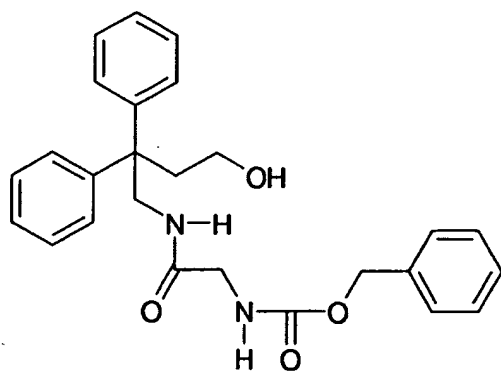
- 参考例6Dで得られた化合物(6.25 g)のアセトン(100 ml)溶液に、氷冷下、よう化ナトリウム(15.0 g)を加えた。反応液を室温で2日間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で精製し、標題化合物(5.93 g)を得た。

油状物。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51-1.63 (2H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=6.4Hz), 3.73 (2H, d, J=5.6Hz), 4.00 (2H, d, J=6.5Hz), 5.10 (2H, s), 5.23 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.40 (15H, m).

参考例8D

ベンジル 2-((4-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルブチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



- 4-アミノ-3,3-ジフェニルブタノールから参考例1Dと同様にして合成した。
非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26-1.34 (2H, m), 1.71 (1H, s), 2.09-2.14 (2H, m), 3.53

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

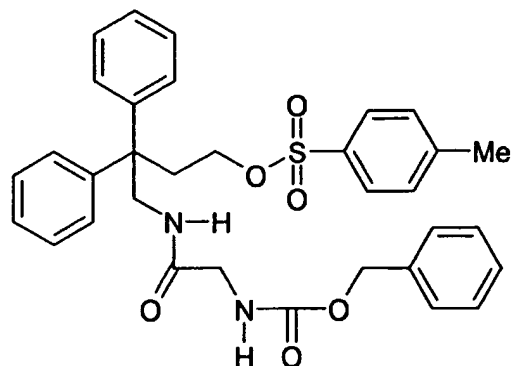
131

(2H, t, J=5.8Hz), 3.72 (2H, d, J=5.8Hz), 4.00 (2H, d, J=5.5Hz), 5.08 (2H, s), 5.30 (1H, s), 5.56-5.59 (1H, m), 7.13-7.37 (15H, m).

参考例9D

ベンジル 2-((4-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)-2,2-ジフェニルブチル

5) アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



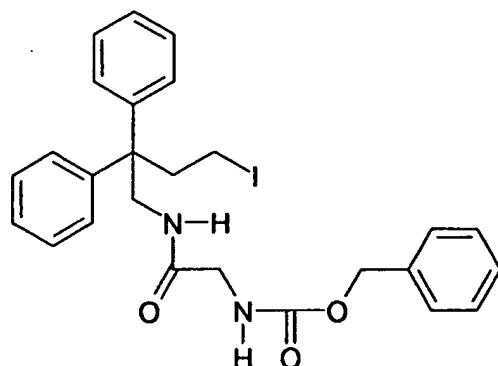
参考例8Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34-1.42 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.73
10 (2H, d, J=5.6Hz), 3.90-3.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.29 (1H, s), 5.48 (1H,
s), 7.09 (4H, d, J=7.0Hz), 7.19-7.36 (13H, m), 7.73 (2H, d, J=8.2Hz).

参考例10D

ベンジル 2-((4-ヨード-2,2-ジフェニルブチル)アミノ)-2-オキソエチルカル
バメート



15

参考例9Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

WO 01/21169

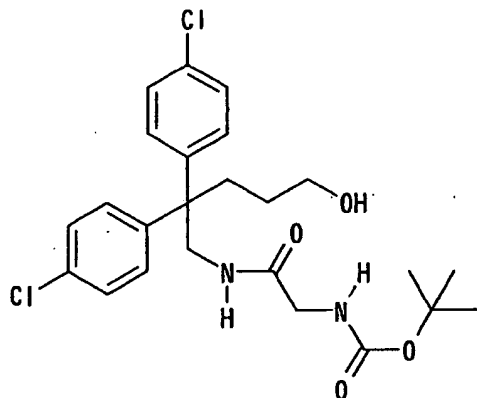
PCT/JP00/06376

132

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52-2.70 (2H, m), 3.37-3.59 (2H, m), 3.92-4.10 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.78 (1H, s), 7.15-7.36 (15H, m).

参考例11D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-ペンタノールから参考例2Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.35 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.85 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.05-2.14 (2H, m), 3.55 (2H, q, $J=5.6\text{Hz}$), 3.68 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.96 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.98 (1H, br), 5.75 (1H, br), 7.13 (4H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29 (4H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

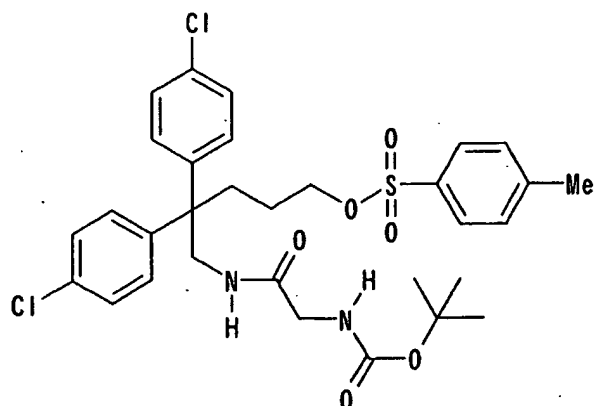
参考例12D

15 tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

133



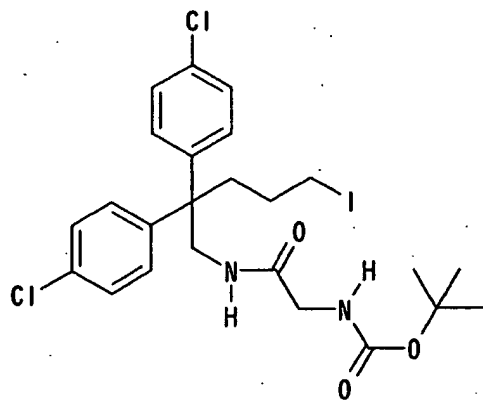
参考例11Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.38 (2H, m), 1.40 (9H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.45
5 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.88-3.96 (4H, m), 4.94 (1H, br), 5.65 (1H, br), 7.02-7.12 (5H, m), 7.24-7.35 (5H, m), 7.74 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

参考例13D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-ヨードペンチル)アミノ)-2-
オキソエチルカルバメート



10

参考例12Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 3.10
15 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.68 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.94 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, br), 5.68 (1H, br), 7.06-7.13 (4H, m), 7.25-7.33 (4H, m).

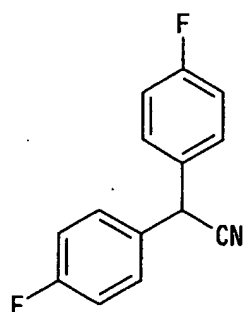
参考例14D

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

134

ビス(4-フルオロフェニル)アセトニトリル



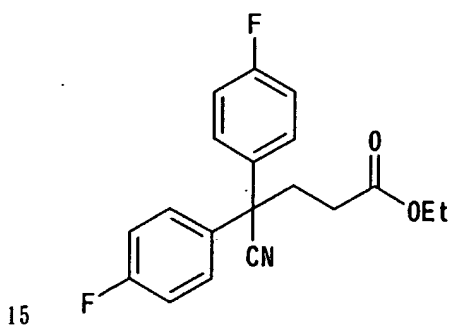
- ビス(4-フルオロフェニル)メタノール (24.2 g) に塩化チオニル (50 ml) を 0℃で加え30分攪拌した後、2規定塩酸 (500 ml) に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化カルシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残さをジクロロメタン (200 ml) に溶解させ、トリメチルシリルシアニド (16.4 ml) を加えた後、0℃で四塩化チタン (13.4 ml) を滴下した。50分攪拌後、反応液にメタノール (5 ml) を加え、飽和重曹水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物 (21.8 g) を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.11 (1H, s), 7.03-7.11 (4H, m), 7.26-7.33 (4H, m).

参考例15D

エチル 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-4-シアノブチレート



- 参考例14Dで得られたビス(4-フルオロフェニル)アセトニトリル (20.4 g)、エタノール (150 ml)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.63 ml)、アクリル酸エチル (12.5 ml) の混合物を18時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧下濃縮し、2規定塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

135

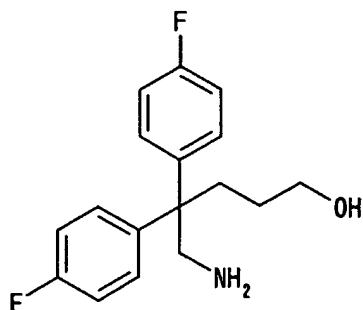
得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出して標題化合物 (28.8 g) を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.47 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.34-7.39 (4H, m).

参考例16D

2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンチルアミン



参考例15Dで得られたエチル 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-4-シアノブチレート (34 g)、THF (150 ml) の混合物に水素化リチウムアルミニウム (15.7 g) を加え16時間加熱還流した。冷後メタノール (50 ml) を少量ずつ加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して標題化合物 (19.7 g) を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.33 (3H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.61 (2H, t, J=6.2Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 7.11-7.19 (4H, m).

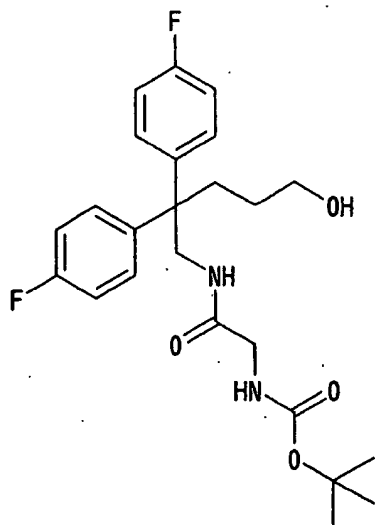
参考例17D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

136



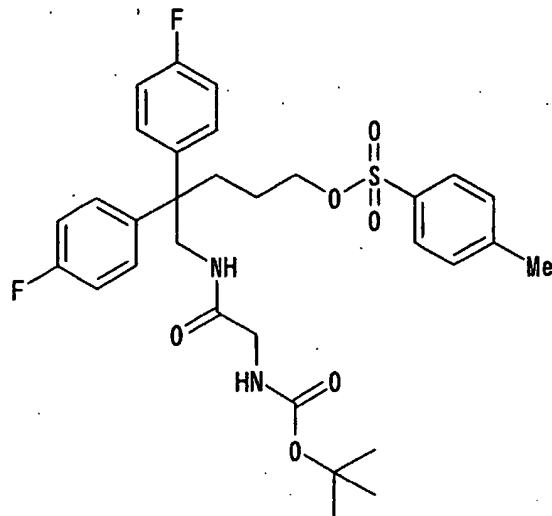
参考例16Dで得られた化合物から参考例2Dと同様にして合成した。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.36 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.09-2.14 (2H, m), 3.57
 5 (2H, t, J=5.9Hz), 3.69 (2H, d, J=6.1Hz), 3.98 (2H, d, J=6.2Hz), 5.02 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.98-7.05 (4H, m), 7.11-7.17 (4H, m).

参考例18D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルベンゼンスルホ
 ニルオキシ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

参考例17Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

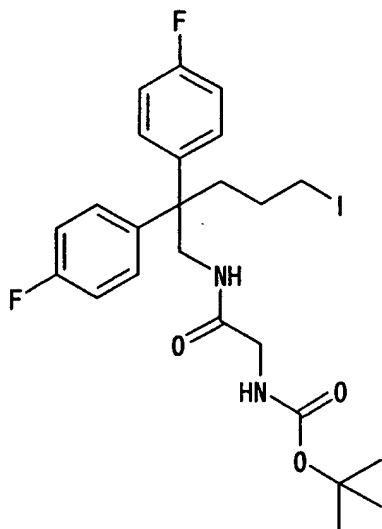
137

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.40 (11H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.67 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.89-3.95 (4H, m), 4.94 (1H, s), 5.61-5.65 (1H, m), 6.96-7.11 (8H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

5 参考例19D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヨードペンチル)アミノ)-
2-オキソエチルカルバメート

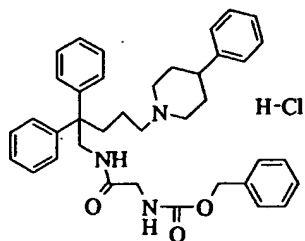


参考例18Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.47-1.57 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.39-3.23 (1H, m), 3.82-3.92 (7H, m), 5.77-5.81 (1H, m), 6.84-7.06 (6H, m), 7.19-7.27 (6H, m).

実施例1

15 ペンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-
2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

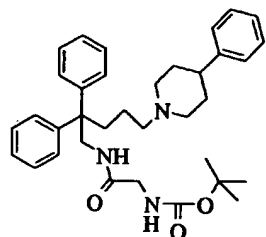
138

トリフェニルホスフィン(520 mg)のアセトニトリル溶液(10 ml)に氷冷下で臭素(320 mg)を加えた。続いて反応液にベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート(0.88 g)のアセトニトリル溶液(10 ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; IPE: 酢酸エチル=1:1)してプロム体を得た。プロム体のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フェニルピペリジン(320 mg)と炭酸カリウム(300 mg)を加えた。反応液を40℃で終夜攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒: 酢酸エチル)しさらに塩酸塩とした後に、酢酸エチル/エタノールから再結晶し、標題化合物(0.56g)を得た。

融点: 167-168℃.

実施例2

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

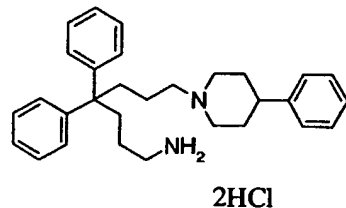


tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートから実施例1と同様にして合成した。

融点: 145-146℃

20 実施例3

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩



WO 01/21169

PCT/JP00/06376

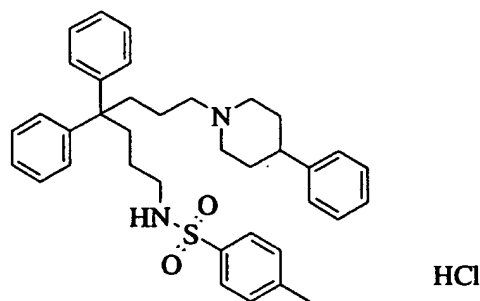
139

- 7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプタンニトリル (2.2 g) の THF (20 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (760 mg) の THF (40 ml)) 懸濁液を氷冷下加え、60℃で14時間攪拌した。反応終了後1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。
- 5 残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さを塩酸塩とし、ジクロロメタン-IPEから再結晶し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

融点： 155-159℃.

実施例4

- 10 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩



- 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (500 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、p-トシルクロリド (209 mg, 1.1 mmol) およびDMAP (触媒量) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で精製し、さらに塩酸塩とした後、クロロホルム-IPEで再結晶し、標題化合物 (420 mg) を得た。
- 15

融点： 132-134℃

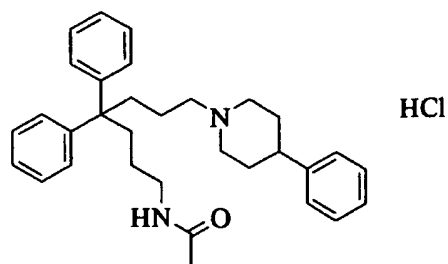
20 実施例5

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

140

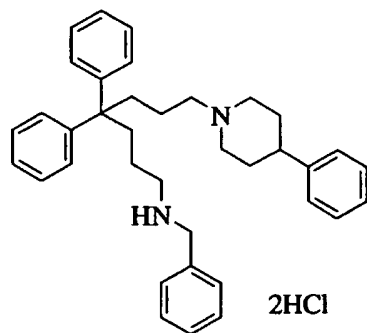


- 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (400 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、無水酢酸 (102 mg, 1 mmol) を氷冷下に加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~10:1) で溶出して精製した後に、酢酸エチル-IPEから再結晶して
- 5 標題化合物 (150 mg) を得た。

融点: 80-85℃

実施例6

- 10 N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン
2塩酸塩



- 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg)、ベンズアルデヒド (106 mg)、p-トシル酸-水和物 (触媒量) のベンゼン (5 ml) 溶液に無水硫酸マグネシウム (1 g) を加え、50℃で1時間攪拌した。沈殿物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをメタノール (5 ml) に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~20:1) で溶出して精製しさらに塩酸塩とした後に
- 15

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

141

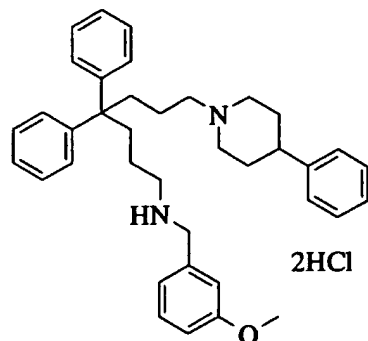
、クロロホルム-IPEから再結晶して標題化合物 (350 mg) を得た。

融点： 223-226℃

実施例7

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベン

5 ジル)アミン 2塩酸塩



実施例6と同様にして合成した。

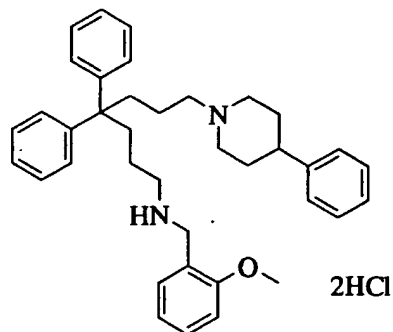
再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点： 215-217℃.

10 実施例8

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベン

ジル)アミン 2塩酸塩



実施例6と同様にして合成した。

15 再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点： 100-108℃.

実施例9

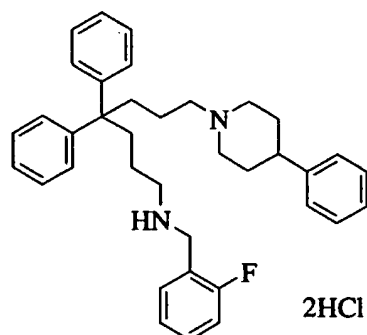
N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベン

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

142

ジル)アミン 2塩酸塩



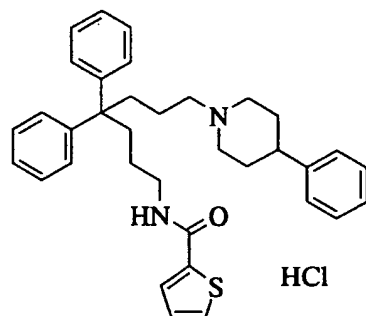
実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE

5 融点：198-200℃.

実施例10

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩



- 10 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え激しく攪拌しながら 2-チオフェンカルボニルクロリド (146 mg) を加えた。30分後有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出し、さらに
- 15 塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶し、標題化合物 (0.5 g) を得た。

融点：125-130℃.

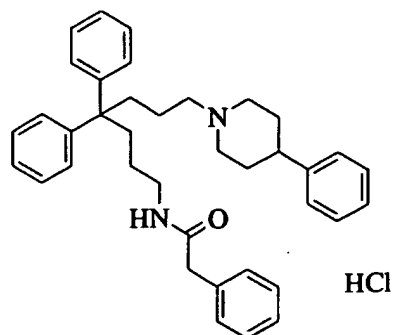
実施例11

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

143



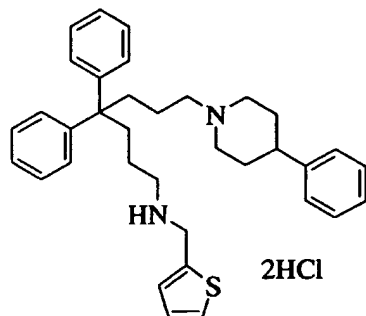
実施例 10 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点：103-110℃

5 実施例12

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩



- 10 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミドのフリー体 (300 mg) の THF (5 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (114 mg) の THF (5 ml) 懸濁液を氷冷下に加え、12時間加熱環流した。反応終了後、1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し、析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物 (300 mg) をアモルファス晶で得た。得られた化合物の一部を塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶した。

融点：120-125℃.

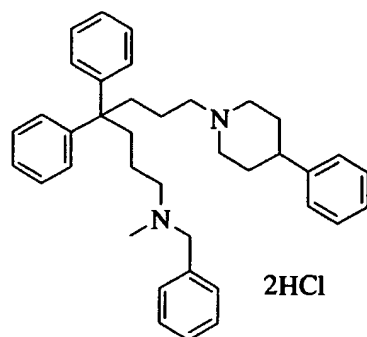
実施例13

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

144

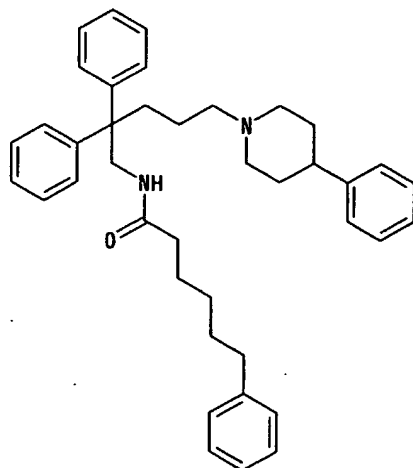


- N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン (175 mg) のアセトニトリル (5 ml) -37%ホルマリン (0.3 ml) 溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg) および酢酸 (0.5 ml) を加え室温で1時間攪拌
- 5 した。反応終了後、減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して精製し、塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEで再結晶して標題化合物 (130mg) を得た。

融点： 115-120℃.

実施例14

- 10 N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-6-フェニルヘキサナミド



- 6-フェニルヘキサン酸 (80 mg) のTHF (5 ml) 溶液に、氷冷下、塩化オキザリル (63 mg) とDMFを一滴加え、2時間室温で攪拌した後、減圧下、濃縮した。
- 15 この残さを、参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とトリエチルアミン (56 mg) のTHF (10 ml) 溶液に

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

145

氷冷下加え、1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) ~ 酢酸エチルで溶出し標題化合物 (110 mg) を得た

5

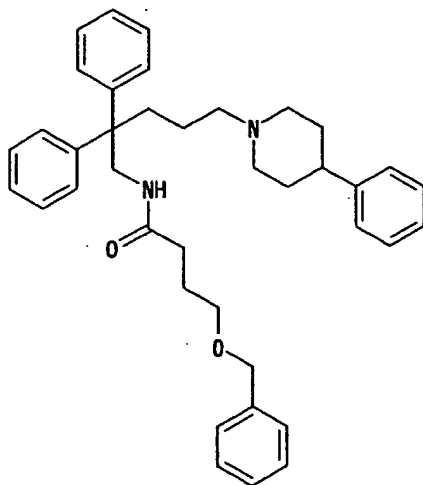
非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.38 (5H, m), 1.45-1.68 (5H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 1.82-2.03 (6H, m), 2.28 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.25-2.45 (1H, m), 2.52 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.88 (2H, d, J=11.4 Hz), 3.99 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.96 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.12-7.34 (20H, m) .

10

実施例15

4-ベンジルオキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ブチラミド



15 実施例14と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27-1.38 (2H, m), 1.68-2.44 (15H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 3.99 (2H, d, J=5.9Hz), 4.39 (2H, s), 5.14 (1H, t, J=5.7Hz), 7.15-7.31 (20H, m) .

20 実施例16

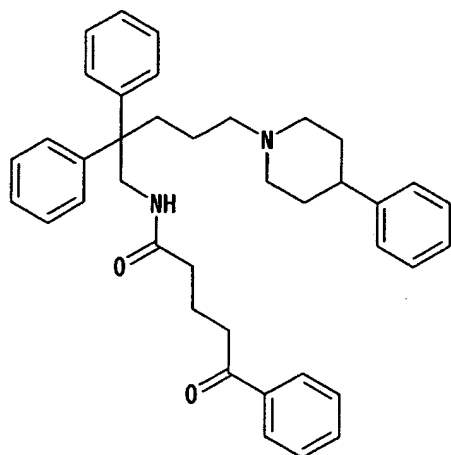
4-ベンゾイル-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ブチ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

146

ラミド



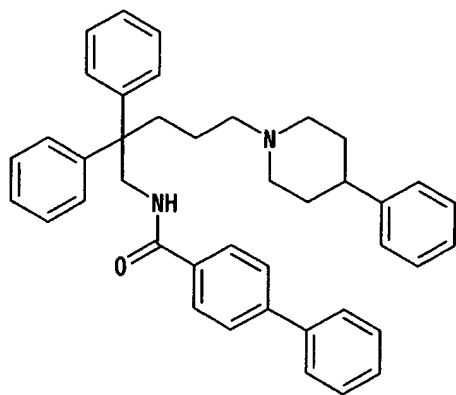
実施例14と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

5 融点：101-102℃。

実施例17

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェニルベンズ
アミド



- 10 参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンア
ミン (150 mg) とトリエチルアミン (57 mg) のTHF (5 ml) 溶液に4-ビフェニ
ルカルボニルクロライド (98 mg) を氷冷下加え、1.5時間攪拌した。反応液に
飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗
浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲ
15 ルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

147

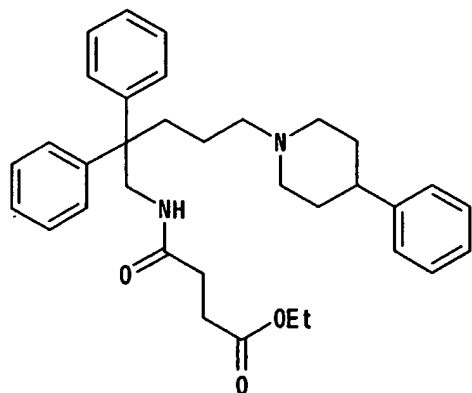
20:1) で溶出し標題化合物 (110 mg) を得た。

再結晶溶媒：エーテル-ヘキサン。

融点：155-156℃

実施例18

- 5 N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-エトキシカルボ
ニルプロパナミド



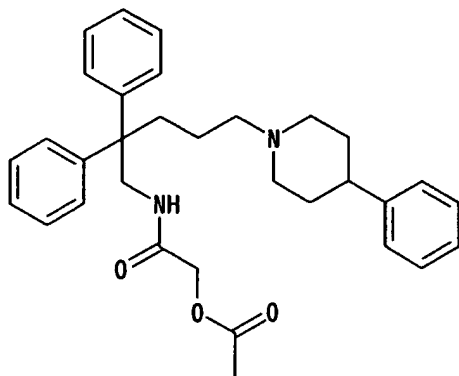
実施例17と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.31 (5H, m), 1.68-2.60 (15H, m), 2.85-2.91 (2H, m),
3.99-4.02 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.17-7.33 (15H, m).

実施例19

2-アセトキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセ
タミド



15

実施例17と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

WO 01/21169

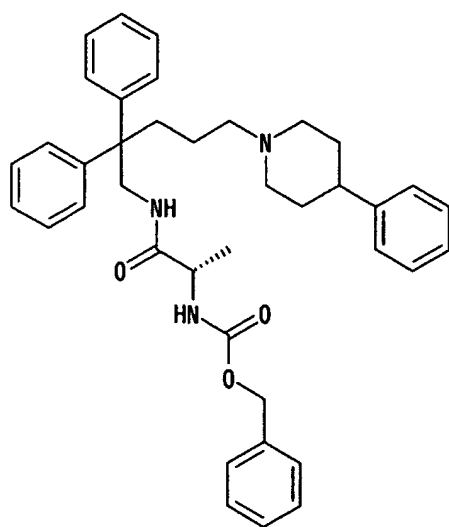
PCT/JP00/06376

148

融点：106–107℃.

実施例20

ベンジル (1S)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバメート



5

参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とZ-L-アラニン (68 mg)、HOBt (41 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にWSC (58 mg) を-20℃で加え、18時間室温で攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (100:1~25:1) で溶出し
10 標題化合物 (120 mg) を得た。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, d, J=7.3Hz), 1.59 (4H, s), 1.96 (2H, br),
15 2.58-2.92 (7H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 4.11-4.25 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.89 (1H, br), 6.30 (1H, br), 7.12-7.40 (20H, m).

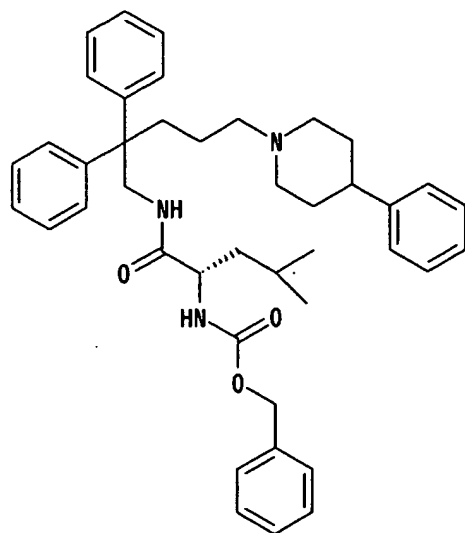
実施例21

ベンジル (1S)-1-(((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

149



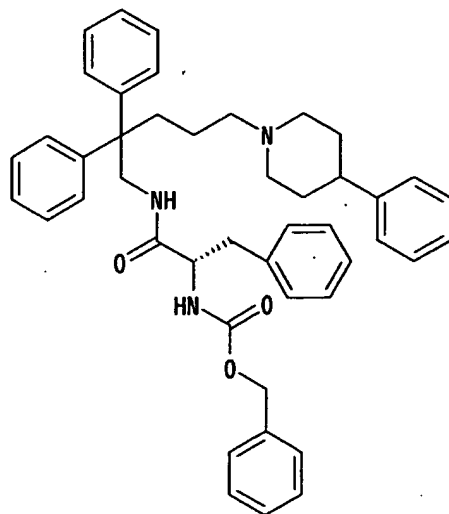
実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.84 (6H, d, J=6.2Hz), 1.21-2.09 (12H, m), 2.22-2.45 (4H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.12 (1H, d, J=8.4Hz), 5.56 (1H, brs), 7.14-7.35 (20H, m).

実施例22

ベンジル (1S)-1-ベンジル-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

実施例20と同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

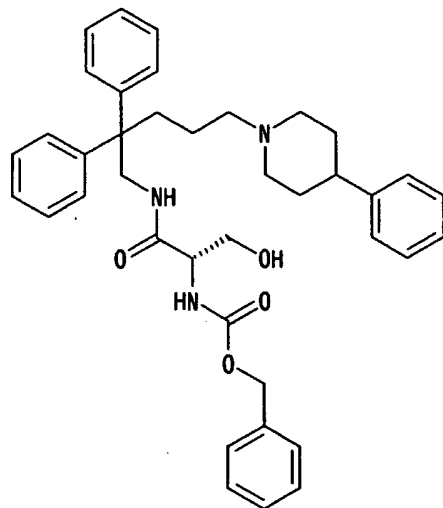
150

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.28 (3H, m), 1.81-2.03 (6H, m), 2.34-2.47 (3H, m), 2.99-3.02 (4H, m), 3.90-3.92 (2H, m), 4.06-4.30 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.42 (1H, br), 5.53 (1H, br), 7.04-7.32 (25H, m).

5 実施例23

ベンジル (1S)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソエチルカルバメート



実施例20と同様にして合成した。

10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.46 (2H, m), 1.82-2.30 (9H, m), 2.50-2.56 (3H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 4.7Hz), 3.84 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 5.0Hz), 4.06-4.17 (3H, m), 5.02 (2H, s), 5.98 (1H, br), 6.02 (1H, br), 7.14-7.32 (20H, m).

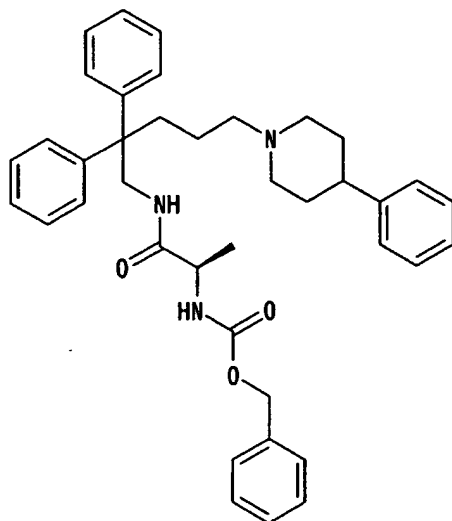
15 実施例24

ベンジル (1R)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

151



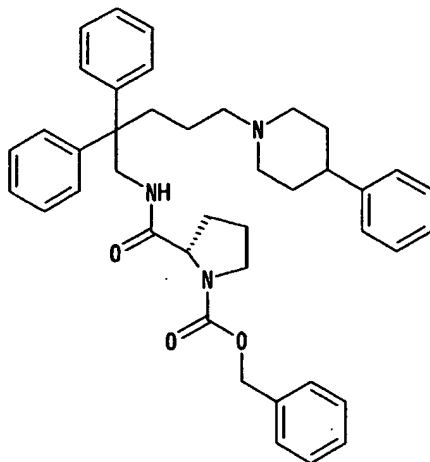
実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.32 (6H, m), 1.71-2.09 (6H, m), 2.24-2.52 (3H, m),
 5 2.87-2.93 (2H, m), 3.83-4.16 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.30 (1H, d, J=6.2Hz),
 5.55 (1H, t, J=5.1Hz), 7.14-7.34 (20H, m).

実施例25

(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペ
 リジノ)ペンチル)アミノ)カルボニル)ピロリジン



10

実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.28 (2H, m), 1.61-2.47 (13H, m), 2.85-2.90 (2H, m),

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

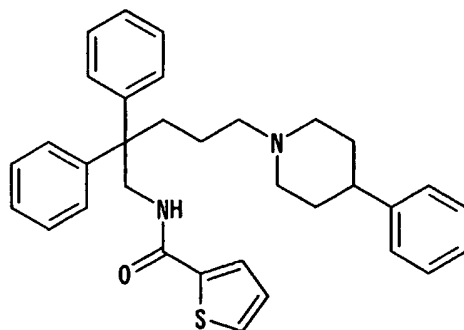
152

3.18-3.34 (2H, m), 3.86-4.25 (3H, m), 5.07 (2H, brs), 5.54, 6.07 (1H, 2br),
7.16-7.34 (20H, m).

実施例26

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフェンカル

5 ポキサミド



参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンア
ミン (510 mg) と2-チオフェンカルボン酸 (176 mg) のアセトニトリル (20 ml
溶液) にWSC (265 mg) を氷冷下に加え、16時間室温で撹拌した。反応液に水 (200
10 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマト
グラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題
化合物 (510 mg) を得た。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

15 融点：80-81℃。

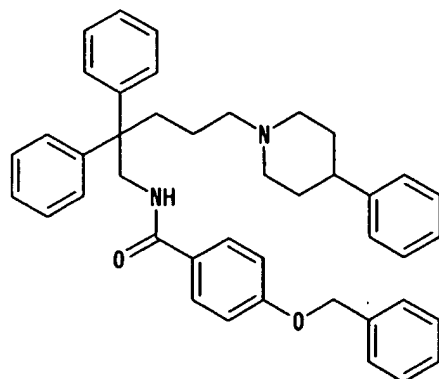
実施例27

4-ベンジルオキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
ベンズアミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

153



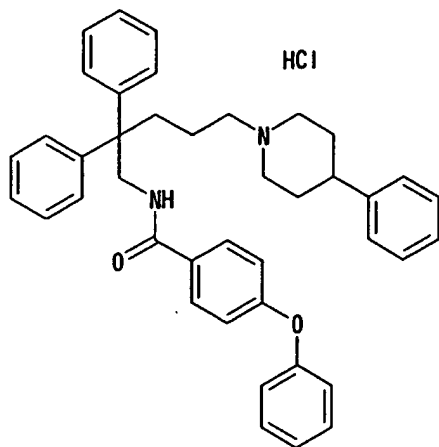
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：148-149℃。

5 実施例28

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェノキシベン
ズアミド 塩酸塩



実施例26と同様にして合成し、塩酸塩とした。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：199-204℃。

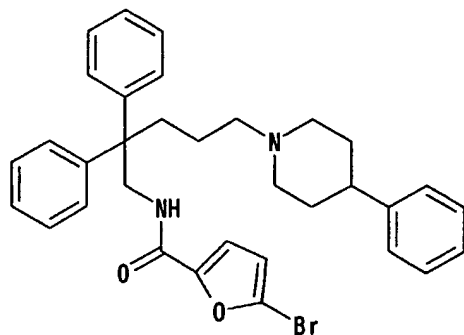
実施例29

5-ブromo-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-フラン
カルボキサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

154



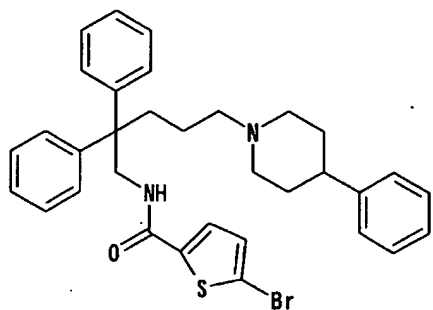
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：129-130℃。

5 実施例30

5-ブロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフ
エンカルボキサミド



実施例26と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：147-148℃。

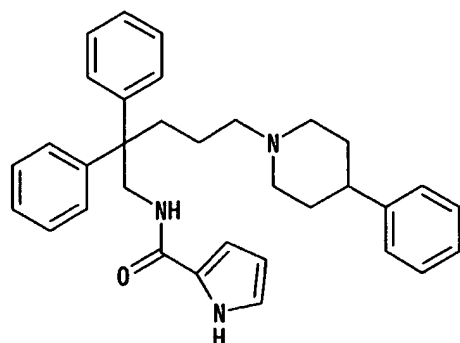
実施例31

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-ピロールカルボ
キサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

155



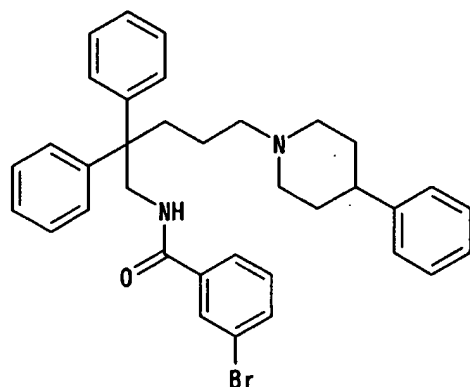
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：155-156℃。

5 実施例32

3-ブロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド



実施例26と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：103-104℃。

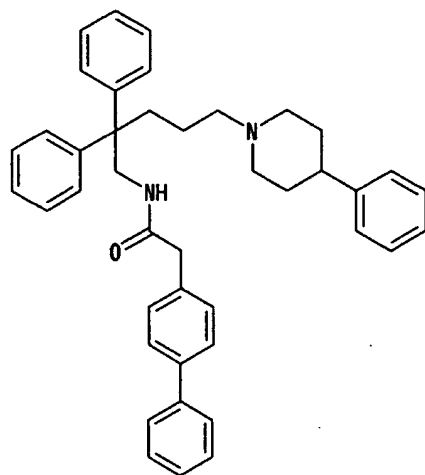
実施例33

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ビフェニルアセタミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

156



実施例26と同様にして合成した。

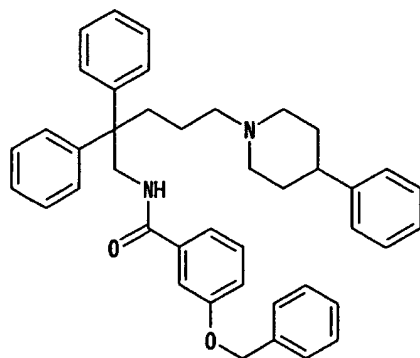
再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：86-87℃。

5 実施例34

3-ベンジルオキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

ベンズアミド



実施例26と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：122-123℃。

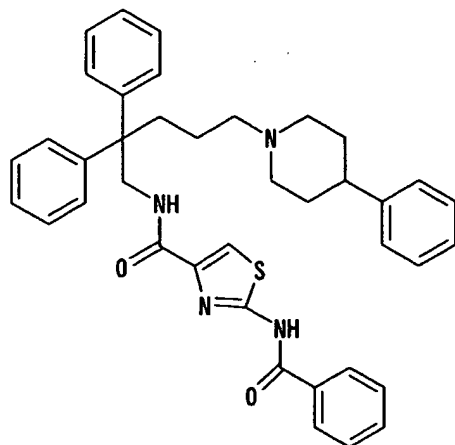
実施例35

2-ベンゾイルアミノ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
チアゾール-4-カルボキサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

157



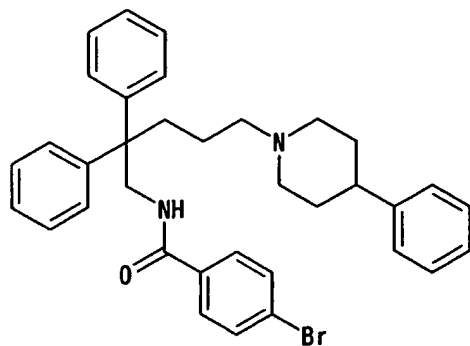
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：181-182℃。

5 実施例36

4-プロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド



実施例17と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：140-141℃。

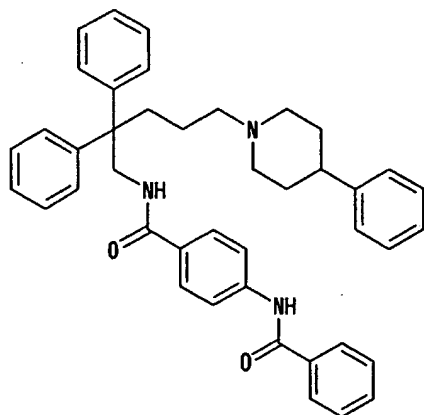
実施例37

4-ベンゾイルアミノ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

158



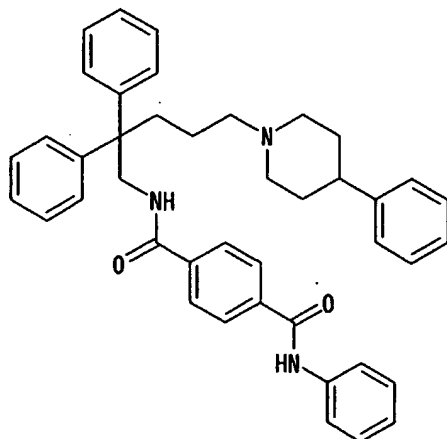
実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.43 (3H, m), 1.63-1.92 (5H, m), 2.13-2.41 (5H, m),
 5 2.84-2.91 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=5.8Hz), 5.67 (1H, brs), 7.14-7.39 (15H,
 m), 7.46-7.58 (5H, m), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 7.84-7.89 (3H, m).

実施例38

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-(フェニルアミノ
 カルボニル)ベンズアミド



10

実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：134-135℃。

実施例39

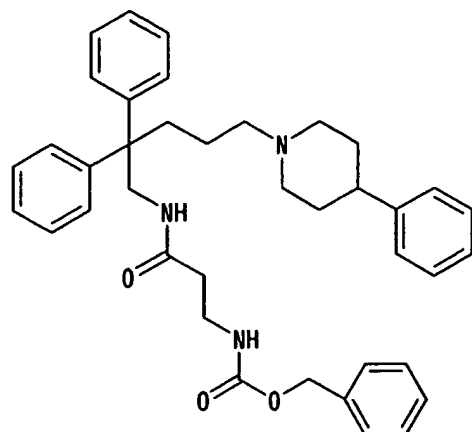
15 ベンジル 3-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

159

3-オキソプロピルカルバメート



実施例26と同様にして合成した。

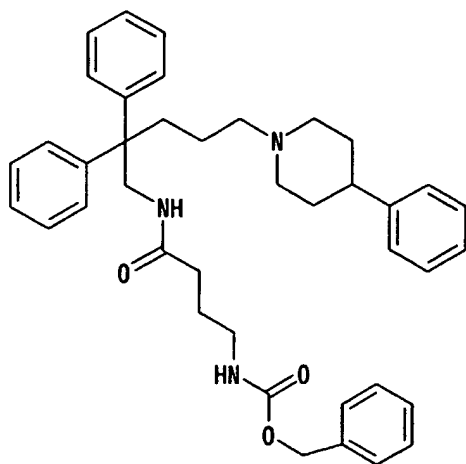
非晶状粉末。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.67-2.09 (8H, m), 2.20-2.61 (5H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.42 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 4.00 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.08 (1H, br), 5.11 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.13-7.37 (20H, m).

実施例40

ベンジル 4-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-

- 10 4-オキソブチルカルバメート



実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.67-2.12 (12H, m), 2.24-2.52 (3H, m),

WO 01/21169

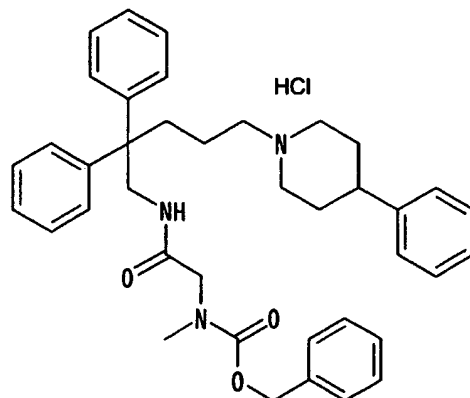
PCT/JP00/06376

160

2.86-2.91 (2H, m), 3.10 (2H, q, J=6.4Hz), 4.00 (2H, d, J=5.9Hz), 5.05 (2H, s), 5.14 (1H, br), 5.30 (1H, br), 7.17-7.32 (20H, m).

実施例41

ベンジル N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ
5)-2-オキソエチル)-N-メチル)カルバメート 塩酸塩



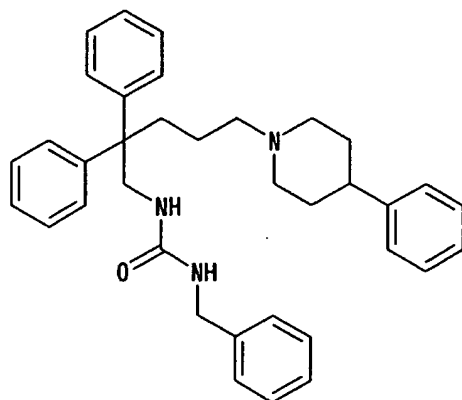
実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53-1.68 (3H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.65 (4H, brs), 2.89
10 (5H, br s), 3.49-3.55 (2H, m), 3.88-4.00 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.66 (1H, t, J=5.7Hz), 7.15-7.35 (20H, m), 12.02 (1H, br).

実施例42

1-ベンジル-3-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ウレア



15 参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンア
ミン (110 mg) とイソシアン酸ベンジル (41 mg) のピリジン (5 ml) 溶液を3

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

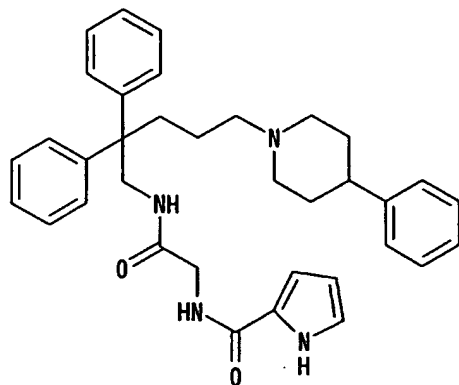
161

時間室温で攪拌した後、減圧下、濃縮した。この残さを水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標題化合物 (114 mg) を得た。

5 融点: 156–157℃.

実施例43

N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピロール-2-カルボキサミド



- 10 実施例2で合成したtert-ブチル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (4.0 g) の酢酸エチル (60 ml) 溶液に4規定塩化水素-酢酸エチル (150 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール-酢酸エチルで再沈殿させ、ジアミンを塩酸塩として得た (4.3 g)。このアミン塩酸塩 (200 mg) とピロール-2-カルボン酸 (46 mg)、トリエチルアミン (77 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に氷冷下、WSC (80 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (5:1) で溶出し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し標題化合物 (97 mg) を得た。
- 15
- 20

融点: 158–159℃.

実施例44

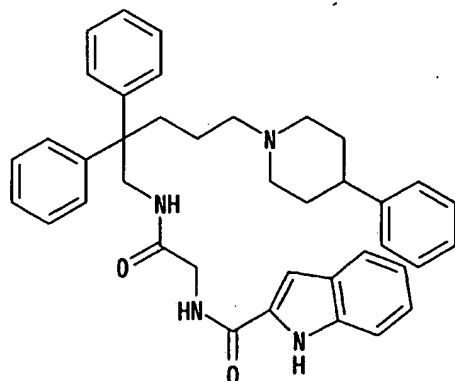
N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

162

ソエチル)インドール-2-カルボキサミド

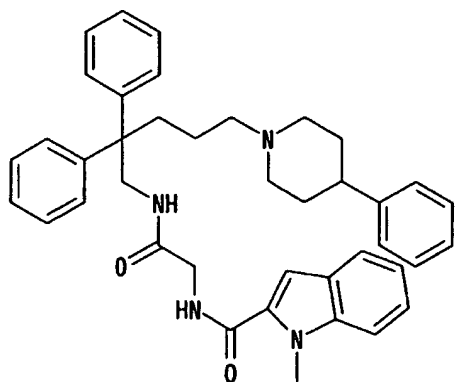


実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

5 融点：184-185℃。

実施例45

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ
ソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド

10 実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.76-2.48 (11H, m), 2.94-2.99 (2H, m),
3.97 (3H, s), 3.98-4.06 (4H, m), 5.76 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 7.11-7.41
(19H, m), 7.63-7.67 (1H, m).

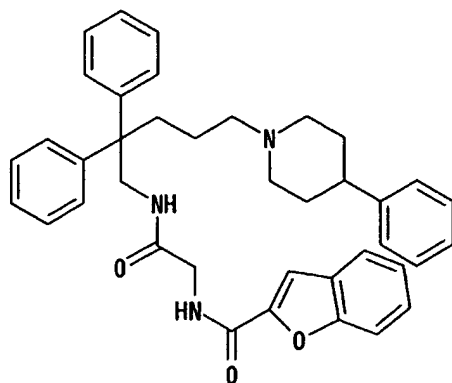
15 実施例46

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ
ソエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

163



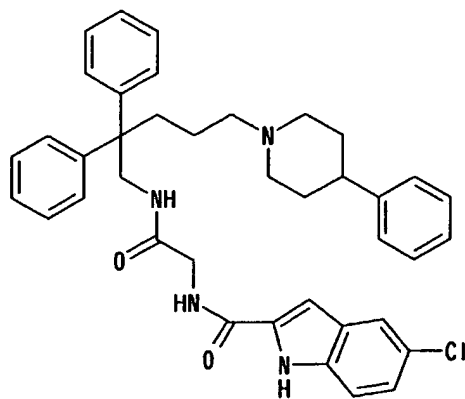
実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.80-2.47 (11H, m), 2.94-2.99 (2H, m),
5 4.01-4.07 (4H, m), 5.61 (1H, brs), 7.06-7.55 (20H, m), 7.68-7.72 (1H, m).

実施例47

5-クロロ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



10 実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.29 (2H, m), 1.73-2.35 (13H, m), 2.94-2.98 (2H, m),
3.98-4.17 (4H, m), 5.80 (1H, brs), 6.92 (1H, s), 7.06-7.63 (19H, m), 9.92
(1H, s).

15 実施例48

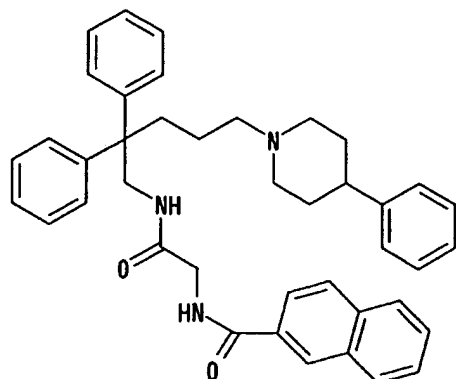
N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

164

ソエチル)ナフタレン-2-カルボキサミド



実施例43と同様にして合成した。

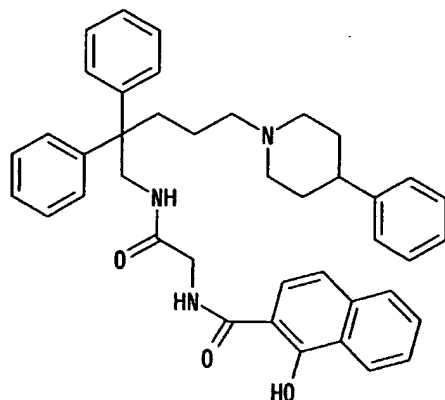
非晶状粉末。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.75-2.19 (9H, m), 2.30-2.38 (3H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.98-4.05 (4H, m), 5.92 (1H, brs), 7.09-7.26 (15H, m), 7.53-7.59 (3H, m), 7.86-7.88 (4H, m), 8.32 (1H, s).

実施例49

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

- 10 ソエチル)-1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド



実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.75-2.11 (10H, m), 2.38-2.46 (3H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 4.00-4.05 (4H, m), 5.89 (1H, brs), 7.08-7.24 (18H, m), 7.45-7.72 (3H, m), 8.39-8.43 (1H, m).

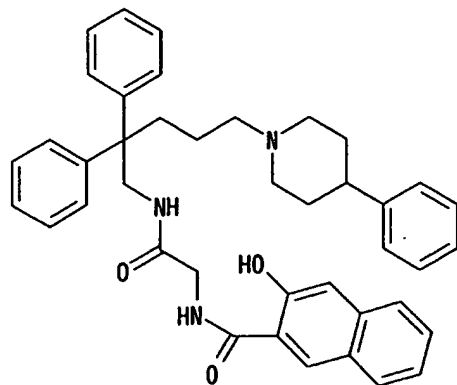
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

165

実施例50

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド



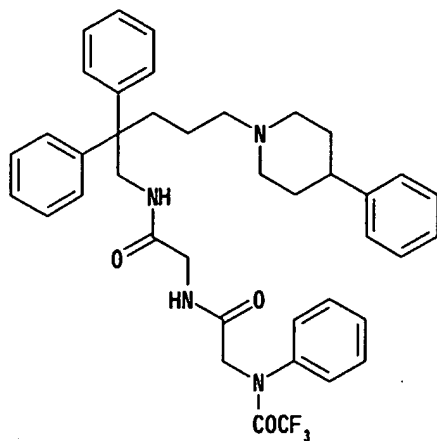
5 実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.85-2.21 (10H, m), 2.42-2.49 (3H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 4.01-4.06 (4H, m), 5.80 (1H, brs), 7.08-7.35 (18H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

10 実施例51

N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド



15 実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

WO 01/21169

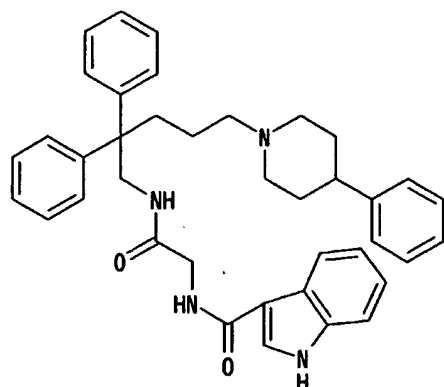
PCT/JP00/06376

166

融点：145－146℃.

実施例52

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-3-カルボキサミド



5

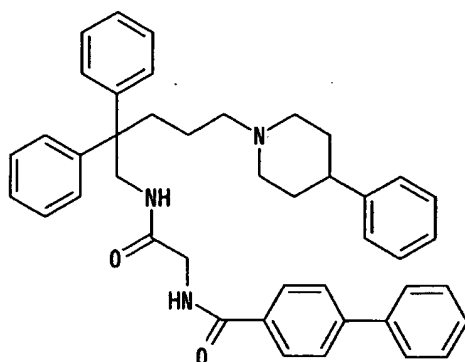
実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：153－154℃.

実施例53

10 N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ビフェニルカルボキサミド



15 実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (120 mg) とトリエチルアミン (80 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下、4-ビフェニルカルボニルクロリド (54 mg) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

167

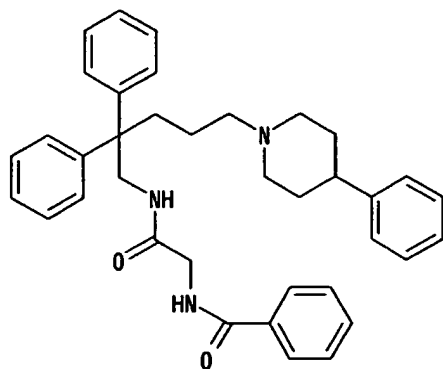
マトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール（10:1）で溶出し
標題化合物（100 mg）を得た。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.48 (2H, m), 1.81-2.36 (9H, m), 2.42-2.68 (3H, m),
5 3.18-3.22 (2H, m), 4.01-4.13 (4H, m), 5.81 (1H, brs), 7.10-7.29 (20H, m),
7.40-7.51 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=8.3Hz).

実施例54

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ
ソエチル)ベンズアミド



10

実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.55 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.02-2.31 (9H, m),
2.54-2.60 (3H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 5.89-5.92 (1H,
15 m), 7.07-7.54 (18H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.04-8.18 (1H, m).

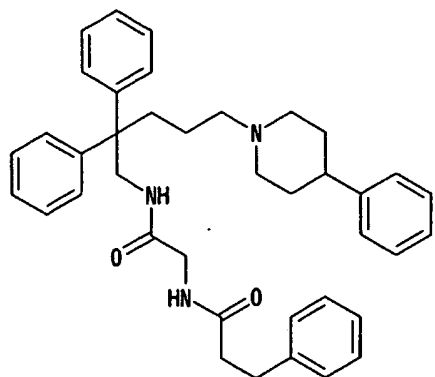
実施例55

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ
ソエチル)-3-フェニルプロパナミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

168



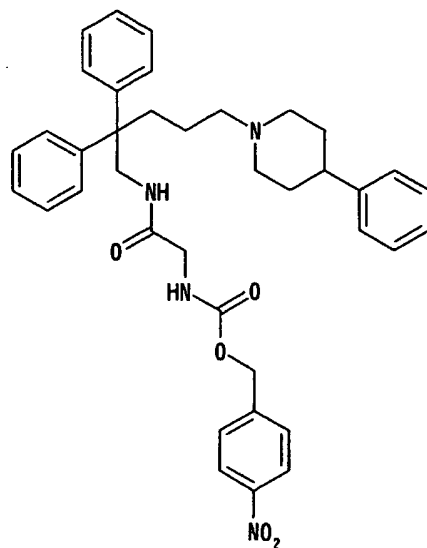
実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.78-2.17 (9H, m), 2.39-2.53 (4H, m),
 5 2.83-3.03 (4H, m), 3.73 (2H, d, J=5.3Hz), 3.99 (2H, d, J=5.9Hz), 5.67-
 5.73 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 7.13-7.31 (20H, m).

実施例56

4-ニトロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
 アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.78-2.15 (8H, m), 2.29-2.49 (3H, m),
 2.92-2.97 (2H, m), 3.73 (2H, d, J=5.5Hz), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.14 (2H,

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

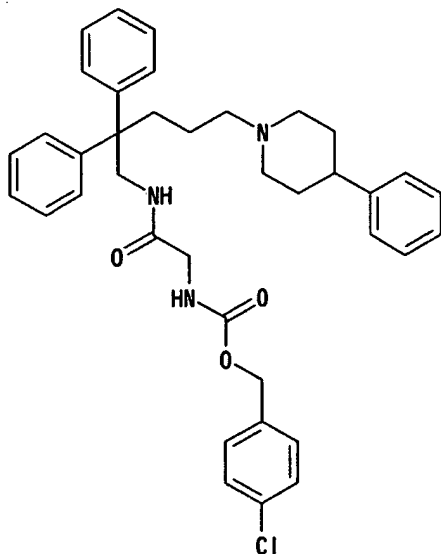
169

s), 5.53 (1H, s), 5.79 (1H, s), 7.13-7.32 (15H, m), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.7Hz).

実施例57

4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

5 アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (150 mg) とトリエチルアミン (115 mg) のTHF (6 ml) 溶液に0-4-クロロベンジル-0'-4-ニトロフェニルカーボネート (175 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。

10 反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標題化合物 (124 mg) を得た。

15 融点: 130-131℃.

実施例58

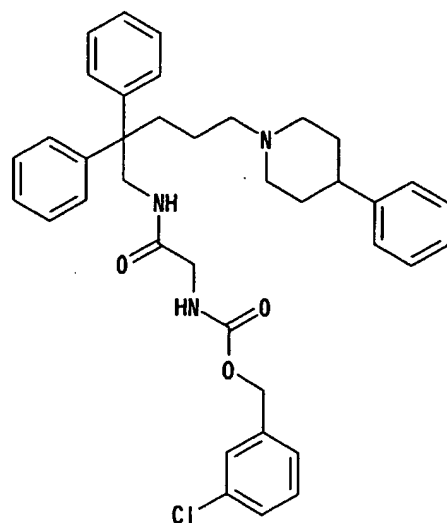
3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

170



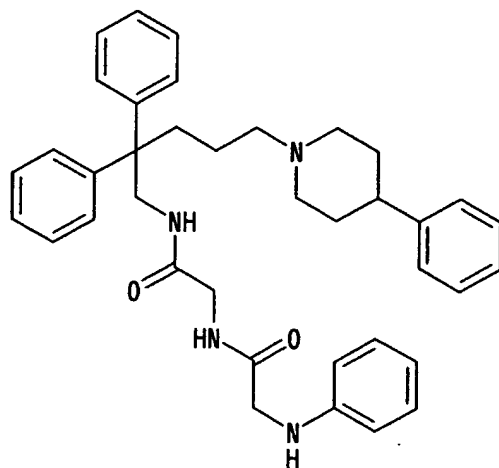
実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：125－126℃。

5 実施例59

2-アニリノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アセタミド



- 10 実施例51で合成したN-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド (150 mg) のTHF (3 ml) 溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

171

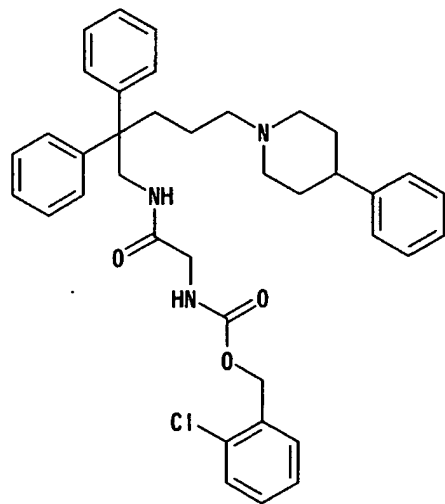
ムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール-アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (100 mg) を得た。

非晶状粉末。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.30 (2H, m), 1.71-2.13 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.35-2.45 (1H, m), 2.91 (2H, t, $J=10.9\text{Hz}$), 3.70 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.77 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.90 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.23 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.53 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.50 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.16-7.35 (18H, m).

10 実施例60

2-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



実施例57と同様にして合成した。

15 再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：83-84℃。

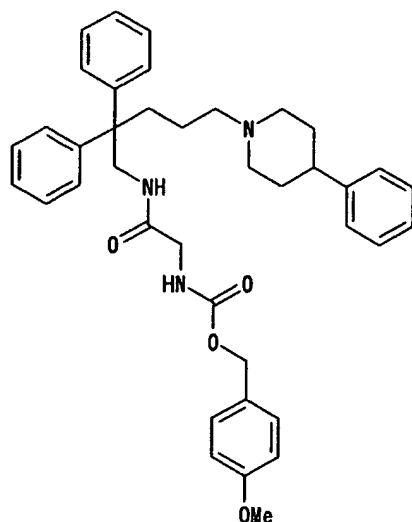
実施例61

4-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

172



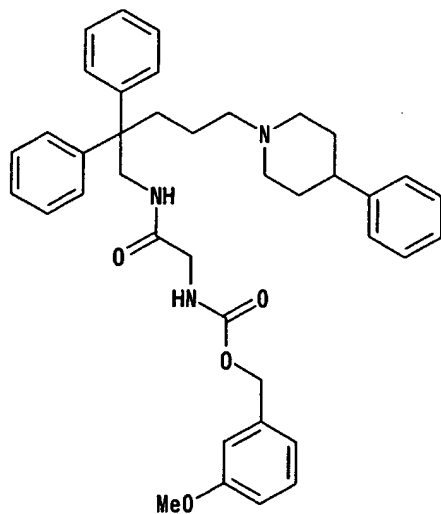
実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：115-116℃。

5 実施例62

3-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



実施例57と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：96-97℃。

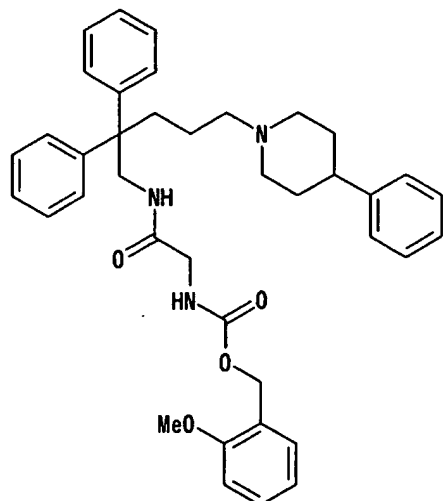
実施例63

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

173

2-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



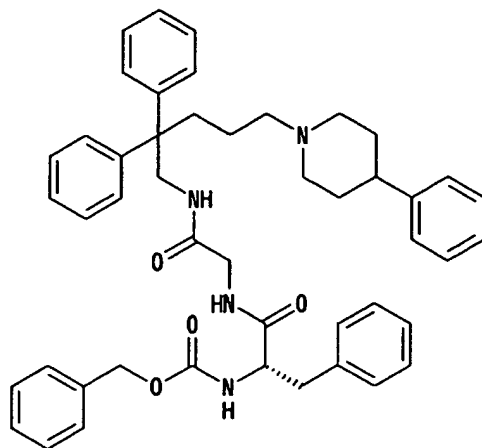
実施例57と同様にして合成した。

5 非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.70-2.11 (8H, m), 2.26-2.52 (3H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=5.8Hz), 3.83 (3H, m), 3.97 (2H, d, J=5.9Hz), 5.14 (2H, s), 5.41 (1H, brs), 5.62 (1H, brs), 6.87-6.98 (2H, m), 7.14-7.35 (17H, m).

10 実施例64

ベンジル (1S)-1-ベンジル-2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



WO 01/21169

PCT/JP00/06376

174

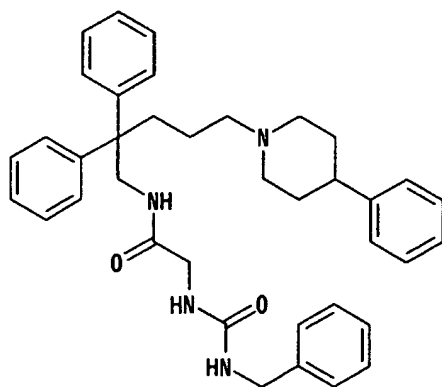
実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (200 mg) と L-フェニルアラニン (125 mg)、HOBt (79 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にWSC (80 mg) を-20℃で加え、3日間室温で撹拌した。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し
 5 標題化合物 (123 mg) を得た。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28-1.45 (2H, m), 1.81-2.41 (8H, m), 2.42-2.69 (2H, m),
 10 2.83-3.31 (4H, m), 3.60-4.12 (5H, m), 4.40-4.59 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=8.0Hz), 5.84 (1H, brs), 7.07-7.28 (25H, m), 7.58 (1H, brs).

実施例65

2-(((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル
 ピペリジノ)ペンチル)アセタミド



15

実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (150 mg) とイソシアン酸ベンジル (42 mg) のピリジン (5 ml) 溶液を3時間室温で撹拌した。反応液を飽和重曹水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し
 20 得られた残さを酢酸エチル～酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶し標題化合物 (130 mg) を得た。

融点: 149-152℃.

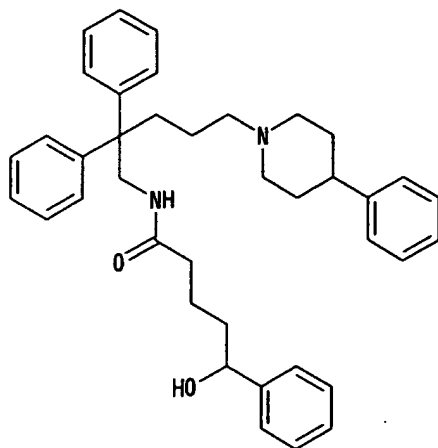
実施例66

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

175

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-ヒドロキシ-5-フェニルペンタナミド



実施例16で合成した4-ベンゾイル-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペ
5 リジノ)ペンチル)ブチラミド (100 mg) のTHF (2 ml) とメタノール (2 ml) の
混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10 mg) を氷冷下に加え、氷冷下30分、室温
で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有
機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノ
10 ール (20:1~10:1) で溶出し標題化合物 (70 mg) を得た。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.36 (2H, m), 1.61-1.77 (7H, m), 1.93-2.12 (6H, m),
2.31-2.51 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$),
4.59-4.67 (1H, m), 5.16 (1H, s), 7.14-7.32 (20H, m).

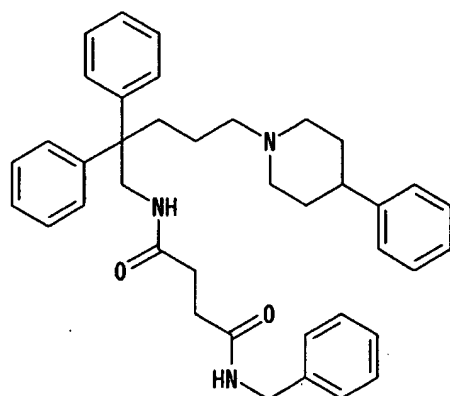
15 実施例67

N-ベンジル-N'-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)スクシナ
ミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

176



実施例18で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-エトキシカルボニルプロピオニルアミド (100 mg) のTHF (1 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液
 5 を水 (100 ml) で希釈し2規定塩酸 (1 ml) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮しカルボン酸を得た。得られたカルボン酸とベンジルアミン (23 mg)、HOBt (30 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液にWSC (42 mg) を-20℃で加え、16時間室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え酢酸エチル
 10 ル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1～20:3) で溶出し標題化合物 (100 mg) を得た。

非晶状粉末。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21-1.35 (2H, m), 1.72-2.15 (9H, m), 2.27-2.50 (6H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.1Hz), 4.37 (2H, d, J=5.9Hz), 5.41-5.47 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 7.14-7.33 (20H, m).

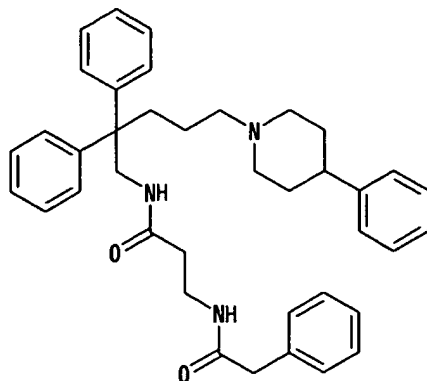
実施例68

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-((フェニルアセチル)アミノ)プロパナミド
 20

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

177



実施例39で合成したベンジル 3-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-3-オキソプロピルカルバメート (370 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (37 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間、70℃で10時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出しジアミンとした。このジアミンとトリエチルアミン (74 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下塩化フェニルアセチル (82 mg) を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し標題化合物 (68 mg) を得た。

融点：149-150℃.

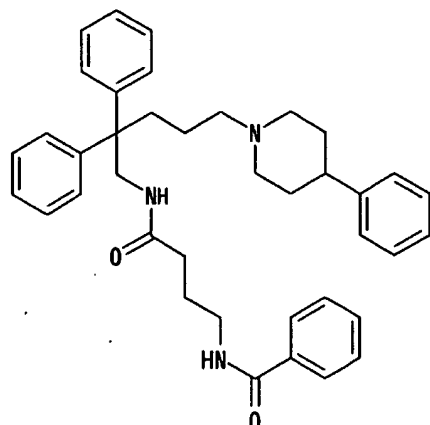
15 実施例69

N-(4-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソプロピル)ベンズアミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

178



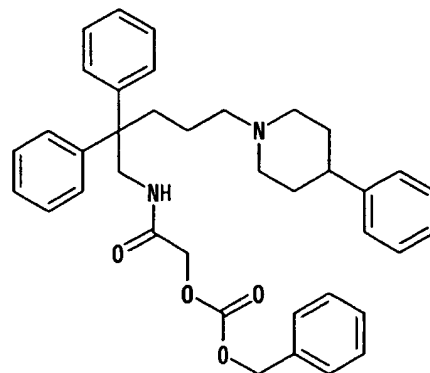
実施例40で合成したベンジル 4-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソブチルカルバメートから実施例67と同様にして合成した。

5 再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

融点：144-145℃.

実施例70

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカーボネート



10

実施例19で合成した2-アセトキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミド (130 mg) のTHF (5 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。この残さとトリエチルアミン (272 mg) 、DMAP (2 mg) のTHF (5 ml) 溶液に塩化カルボベンゾキシ (448 mg) を氷冷下加え、

15

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

179

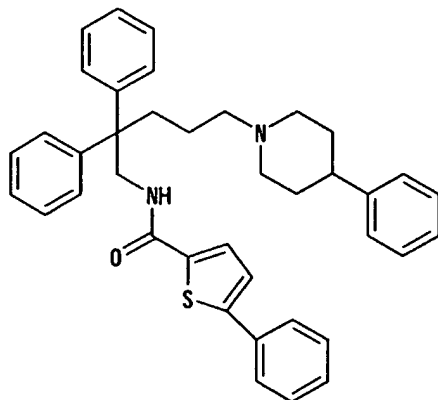
20時間室温で攪拌した。反応液に飽和重曹水（100 ml）を加え酢酸エチル（100 ml）で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール（20:1～10:1）で溶出し標題化合物（70 mg）を得た。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.37 (2H, m), 1.66-2.08 (6H, m), 2.23-2.43 (3H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.77 (1H, brs), 7.14-7.39 (20H, m).

10 実施例71

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-フェニル-2-チオフエンカルボキサミド



実施例30で合成した5-ブロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフエンカルボキサミド（140 mg）とフェニルほう酸（33 mg）
20 トリウムで乾燥、減圧下濃縮した。この残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（2:1）で溶出し、さらに再結晶し標題化合物（66 mg）を得た。

融点: 137-138°C.

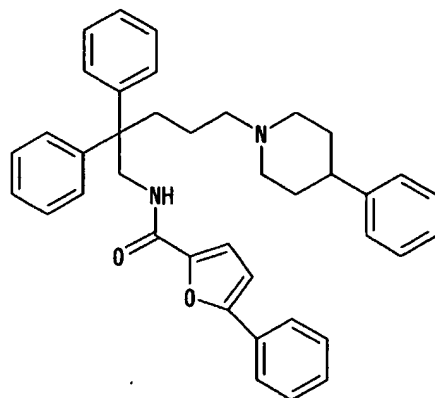
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

180

実施例72

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-フェニル-2-フランカルボキサミド



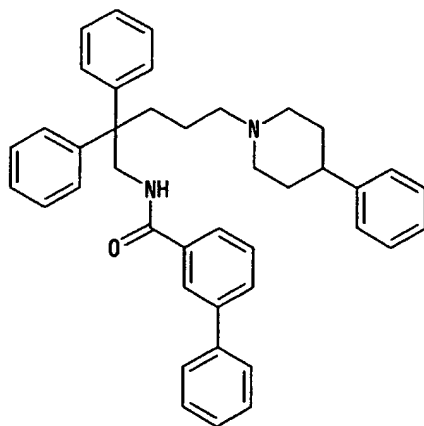
- 5 実施例29で合成した5-プロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-フランカルボキサミドから実施例70と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン

融点：131-132℃.

実施例73

- 10 N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-フェニルベンズアミド



実施例32で合成した3-プロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミドから実施例70と同様にして合成した。

- 15 再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン

融点：140-141℃.

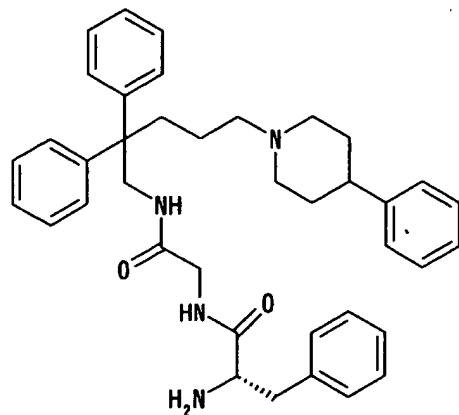
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

181

実施例74

(2S)-2-アミノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-フェニルプロパナミド



- 5 実施例64で合成したベンジル (1S)-1-ベンジル-2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (110 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (11 mg) を加え、水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
- 10 し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:3) ～酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (40 mg) を得た。

非晶状粉末。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.42 (2H, m), 1.70-2.19 (9H, m), 2.25-2.58 (3H, m), 2.60-3.29 (4H, m), 3.45-4.37 (6H, m), 5.58-5.81 (2H, m), 7.02-7.27 (20H, m), 7.87 (1H, brs).
- 15

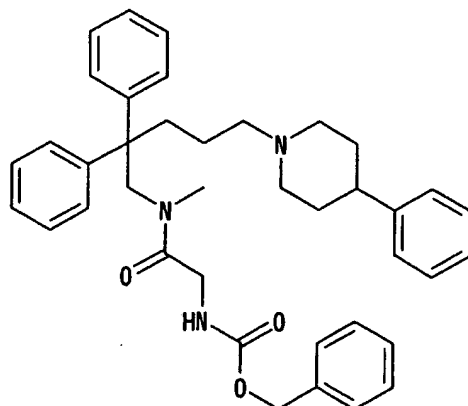
実施例75

ベンジル 2-(N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-N-メチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

182



- 参考例1B-8で合成した1-ホルムアミノ-2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン (420 mg) のTHF (15 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (112 mg) を氷冷下に加え、室温で2時間、60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却
- 5 し、氷冷下、水 (5 ml) 続いて2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を少しずつ加え、エーテル (300 ml) を加えセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出した。これと
- 10 Z-グリシン (84 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にWSC (76 mg) を氷冷下に加え、16時間室温で攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題化合物 (130 mg) を得た。
- 15 非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.39 (2H, m), 1.65-2.05 (9H, m), 2.23-2.51 (3H, m), 2.75-2.96 (2H, m), 3.88-3.90 (2H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.20-7.35 (20H, m).

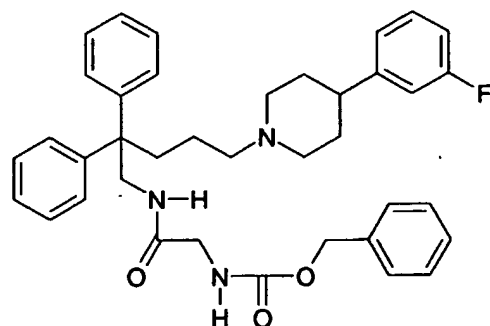
実施例76

- 20 ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

183



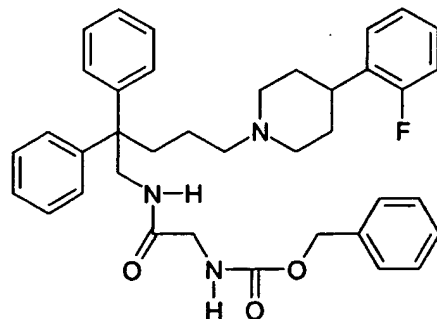
参考例 7 D で得られた化合物 (0.31 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、
4-(3-フルオロフェニル) ピペリジン (178 mg) を加えた。反応液を室温で終夜攪
拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後
濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メ
タノール-酢酸エチル (0:100-5:95) で精製した。得られたフリーアミンのエタ
ノール溶液 (10 ml) に、氷冷下 1 M エーテル性塩酸 (2.0 ml) を加え、同温度で 1
5 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶
化して標題化合物 (0.29 g) を得た。

10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.33 (2H, m), 1.43-1.47 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m),
2.57-2.90 (7H, m), 3.84-4.13 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.73 (1H,
s), 6.90-7.61 (19H, m), 11.37 (1H, brs).

実施例 77

15 ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル) ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ
ル) アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例 7 D で得られた化合物から実施例 76 と同様にして合成した。
非晶状粉末。

WO 01/21169

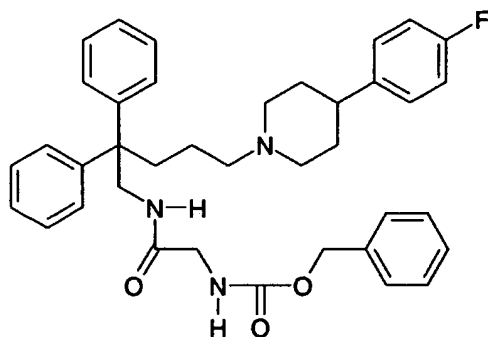
PCT/JP00/06376

184

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 (2H, brs), 1.47 (2H, s), 1.96-2.00 (2H, m), 2.53-3.11 (7H, m), 3.81-3.98 (6H, m), 5.01 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.98-7.43 (19H, m), 11.30 (1H, brs).

実施例78

- 5 ベンジル 2-((5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



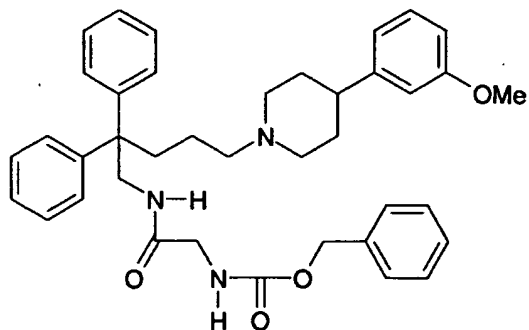
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46 (2H, brs), 1.69 (2H, brs), 1.93-1.97 (2H, m), 2.54-2.89 (7H, m), 3.78-3.98 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.96-7.38 (19H, m), 11.31 (1H, brs).

実施例79

- 15 ベンジル 2-((5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50 (2H, brs), 1.64 (2H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 2.57-

WO 01/21169

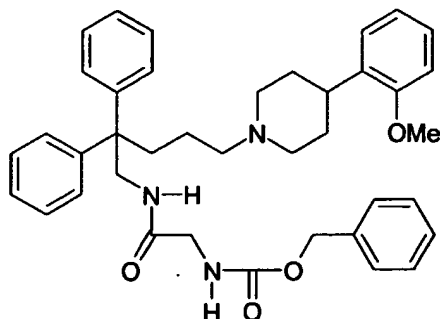
PCT/JP00/06376

185

2.85 (5H, m), 2.91 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.74-6.92 (4H, m), 7.18-7.37 (18H, m), 11.33 (1H, brs).

実施例80

ベンジル 2-((5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ
5 ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



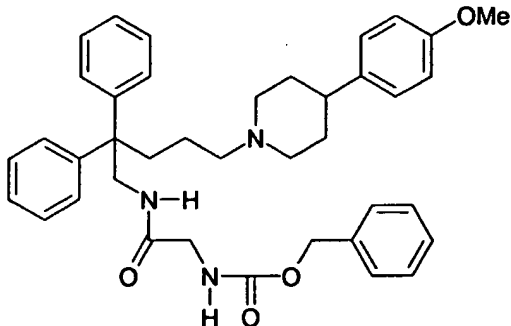
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26 (2H, brs), 1.62 (2H, s), 1.97-1.99 (2H, brs),
10 2.57-2.65 (4H, m), 2.89-2.90 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.81 (3H, s),
3.89-3.98 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.83-6.97 (3H, m), 7.16-7.38
(19H, m), 11.23 (1H, brs).

実施例81

ベンジル 2-((5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ
15 ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル

融点：119-120℃

WO 01/21169

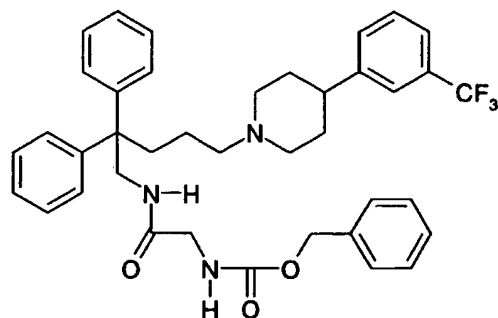
PCT/JP00/06376

186

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49 (2H, brs), 1.67 (2H, s), 1.99-2.06 (2H, m), 2.58-2.80 (5H, m), 2.90 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.91-4.03 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.85-6.90 (3H, m), 7.12-7.63 (19H, m), 11.31 (1H, brs).

実施例82

- 5 ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



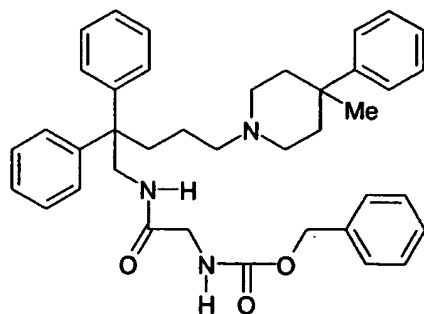
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.54 (2H, brs), 1.65 (2H, s), 2.04 (2H, brs), 2.48 (2H, brs), 2.74-3.00 (5H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.00 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 7.18-7.32 (18H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 9.98 (1H, brs).

実施例83

- 15 ベンジル 2-((5-(4-メチル-4-フェニルピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26-1.36 (4H, m), 1.62 (4H, s), 2.45-2.95 (8H, m), 3.60

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

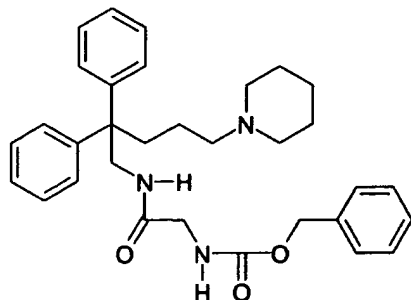
187

(2H, brs), 3.93-3.95 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.78-7.61 (20H, m), 10.95 (1H, brs).

実施例84

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-ピペリジノペンチル)アミノ)-2-オキソエチ

5 ルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

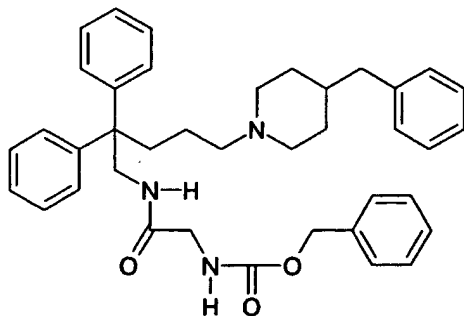
非晶状粉末。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33-1.44 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.79-1.89 (2H, m),
 10 2.33-2.54 (5H, m), 2.85-2.87 (2H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 3.92-3.99 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.91-6.93 (1H, s), 7.18-7.41 (15H, m), 10.99 (1H, brs).

実施例85

ベンジル 2-((5-(4-ベンジルピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-

15 2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44 (2H, s), 1.71-1.83 (3H, m), 2.15-2.28 (2H, m),

WO 01/21169

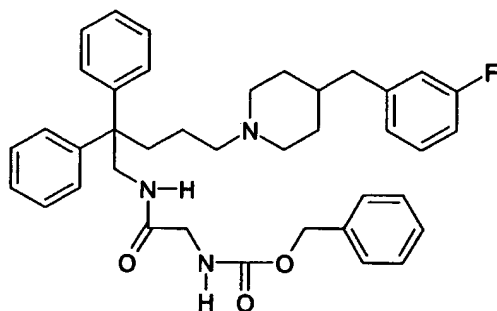
PCT/JP00/06376

188

2.35-2.64 (6H, m), 2.83-2.84 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.89-3.98 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.09-7.63 (21H, m), 11.10 (1H, brs).

実施例86

- 5 ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



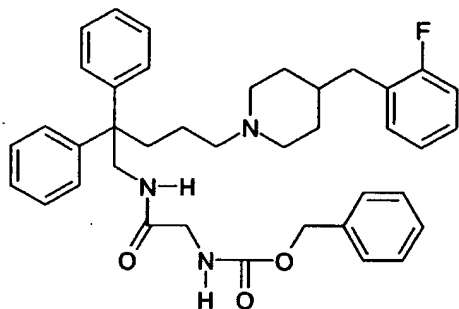
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (2H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.38-2.62 (6H, m), 2.81 (2H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.78-6.93 (4H, m), 7.16-7.61 (17H, m), 11.10 (1H, brs).

実施例87

- 15 ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

WO 01/21169

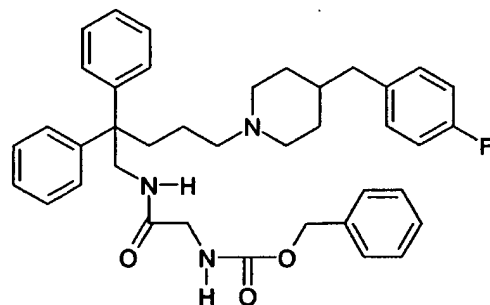
PCT/JP00/06376

189

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (2H, s), 1.76–1.80 (4H, m), 2.14–2.27 (2H, m), 2.36–2.66 (4H, m), 2.81 (2H, s), 3.66–3.70 (2H, m), 3.91–3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.00–7.35 (23H, m), 11.07 (1H, brs).

実施例88

- 5 ペンジル 2-((5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



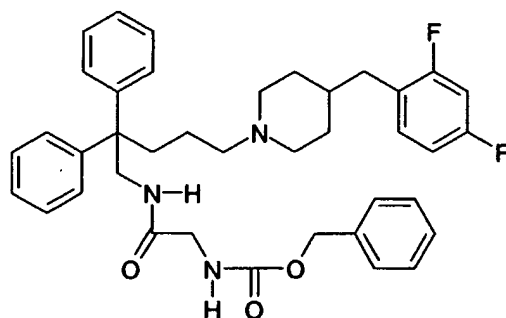
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (2H, s), 1.63–1.79 (4H, m), 2.13–2.25 (2H, m), 2.33–2.59 (6H, m), 2.81 (2H, s), 3.68–3.90 (2H, m), 3.90–3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.93–7.35 (19H, m), 11.10 (1H, brs).

実施例89

- 15 ペンジル 2-((5-(4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42–1.44 (2H, m), 1.69–1.80 (4H, m), 2.16–2.29 (2H, m),

WO 01/21169

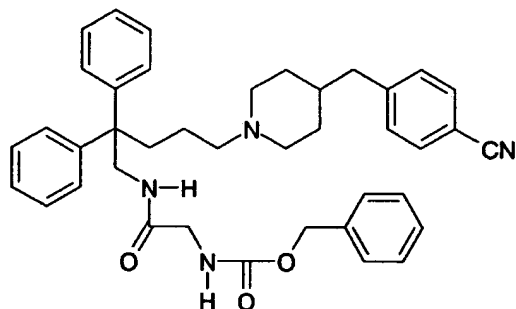
PCT/JP00/06376

190

2.37-2.64 (6H, m), 2.84 (2H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.75-6.87 (4H, m), 7.05-7.37 (14H, m), 11.11 (1H, brs).

実施例90

- 5 ベンジル 2-((5-(4-(4-シアノベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



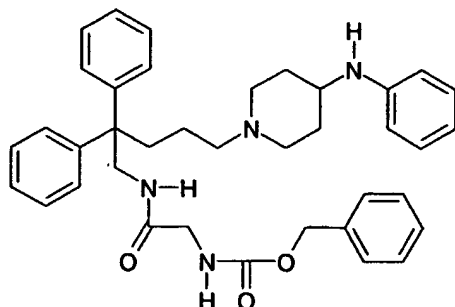
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (2H, s), 1.66-1.79 (4H, m), 2.21-2.53 (6H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.84 (2H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.18-7.37 (17H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 11.16 (1H, brs).

実施例91

- 15 ベンジル 2-((5-(4-アニリノピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

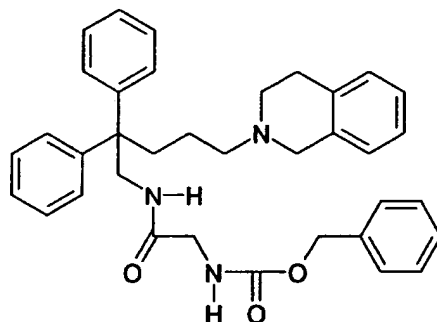
191

融点：134-136℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (2H, s), 2.26-3.04 (10H, m), 3.53-3.94 (8H, m), 4.99 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.15-7.44 (19H, m), 10.30 (1H, brs), 10.87 (1H, brs).

5 実施例92

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



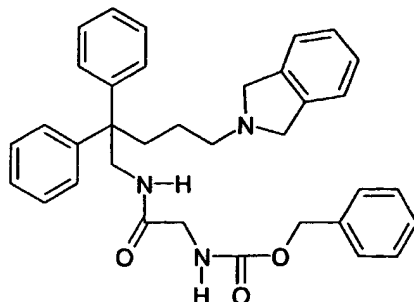
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.68 (4H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.36 (2H, brs), 3.66 (1H, brs), 3.87-4.00 (4H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.13-7.37 (19H, m), 11.97 (1H, brs).

実施例93

15 ベンジル 2-((5-(イソインドリン-2-イル)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

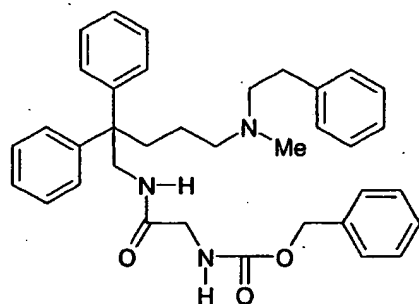
192

融点: 121-123°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.53-1.62 (6H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.12-3.13 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.11-5.18 (2H, m), 5.86 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.17-7.35 (15H, m), 12.39 (1H, brs).

5 実施例94

ベンジル 2-((5-(N-メチル-N-フェネチルアミノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



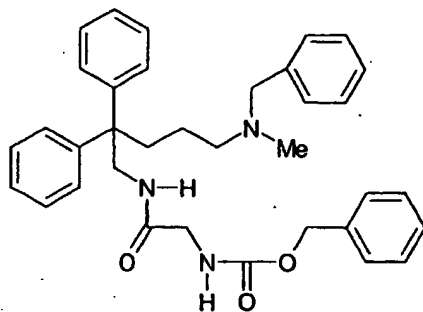
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

10 非晶状粉末。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36 (1H, brs), 1.68 (2H, s), 2.16-2.20 (1H, m), 2.81-2.84 (4H, m), 3.06-3.33 (5H, m), 3.75-4.04 (3H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.98-5.08 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.20-7.63 (20H, m), 11.52 (1H, brs).

15 実施例95

ベンジル 2-((5-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

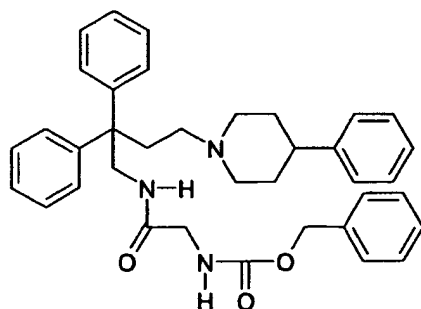
193

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.29-1.36 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m),
2.68-2.89 (6H, m), 3.74-4.06 (4H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.39-4.44 (1H,
m), 5.04 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.18-7.55 (20H, m), 11.55
5 (1H, brs).

実施例96

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-4-(4-フェニルピペリジノ)ブチル)アミノ)-2-
オキソエチルカルバメート 塩酸塩



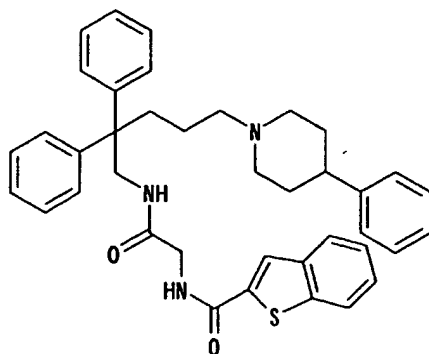
10 参考例10Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.61 (1H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.61 (4H, s), 2.81-2.89
(4H, m), 3.69 (2H, s), 3.93-4.05 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.43
(1H, s), 7.13-7.35 (20H, m), 11.87 (1H, brs).

15 実施例97

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ
ソエチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド



実施例43と同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

194

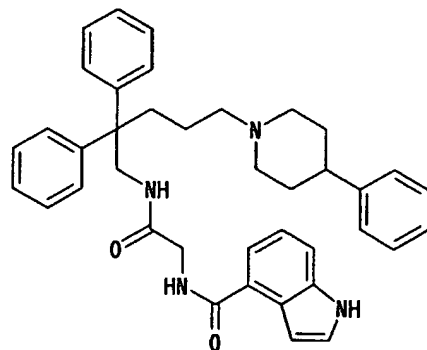
再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：110－113℃。

実施例98

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

5 ソエチル)インドール-4-カルボキサミド



実施例43と同様にして合成した。

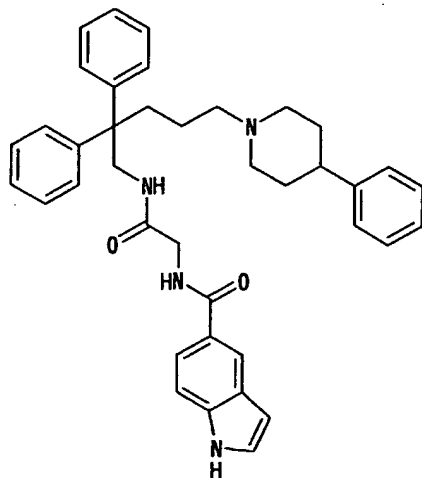
再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル。

融点：215－218℃。

10 実施例99

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

ソエチル)インドール-5-カルボキサミド



実施例43と同様にして合成した。

15 再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル。

融点：156－160℃。

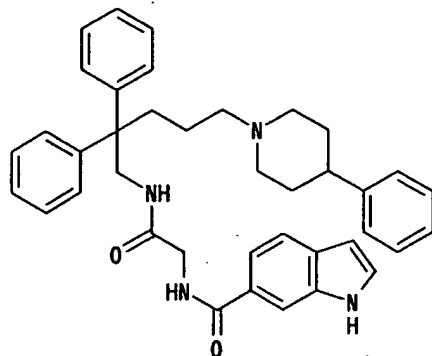
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

195

実施例100

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-6-カルボキサミド



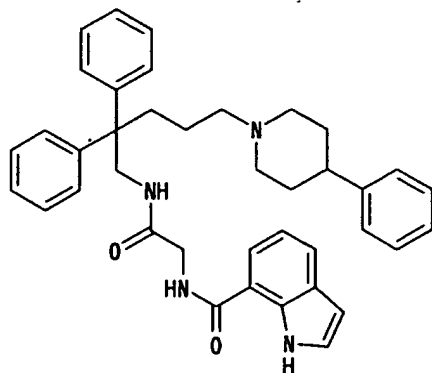
5 実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：149-152℃。

実施例101

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-7-カルボキサミド



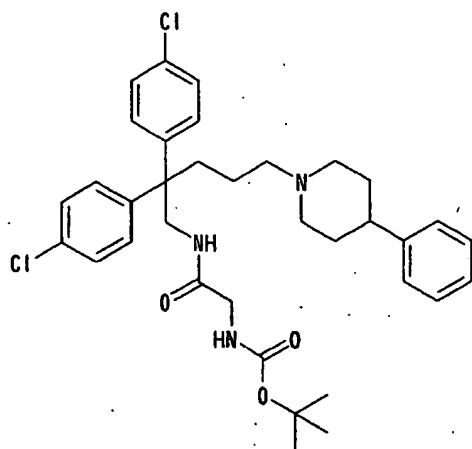
実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：166-168℃。

15 実施例102

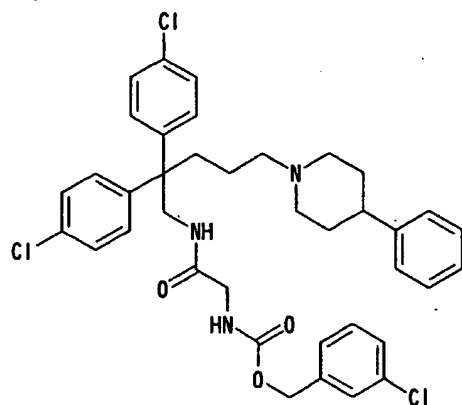
tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



非晶状粉末。

2.24-2.31 (2H, m), 2.37-2.53 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.63 (2H, d, J=5.9Hz), 3.93 (2H, d, J=5.9Hz), 5.25 (1H, t, J=5.5Hz), 5.89 (1H, br), 7.08-7.29 (13H, m).

3-クロロベンジル 2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



非晶状粉末。

J=7.0Hz), 2.37-2.53 (1H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=5.9Hz),

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

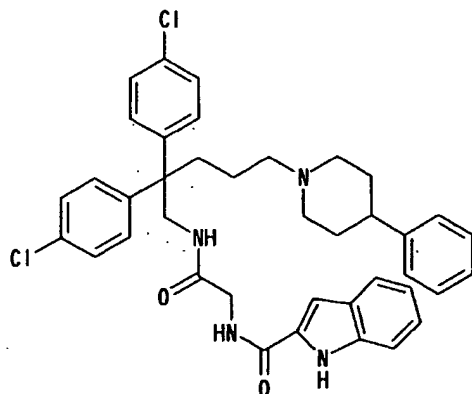
197

3.93 (2H, d, J=6.0Hz), 5.03 (2H, s), 5.56 (1H, br), 5.67 (1H, br), 7.05-7.33 (17H, m).

実施例104

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア

ミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

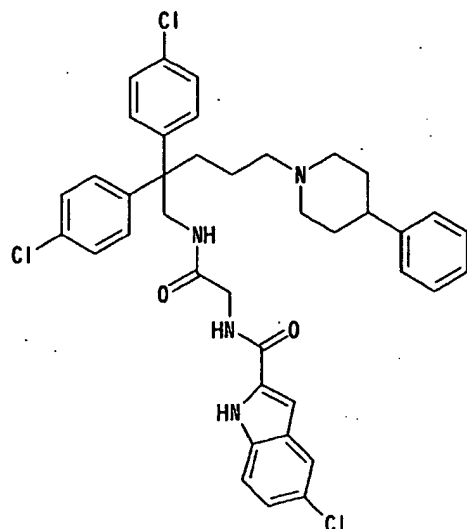
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：143-145℃。

10 実施例105

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア

ミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

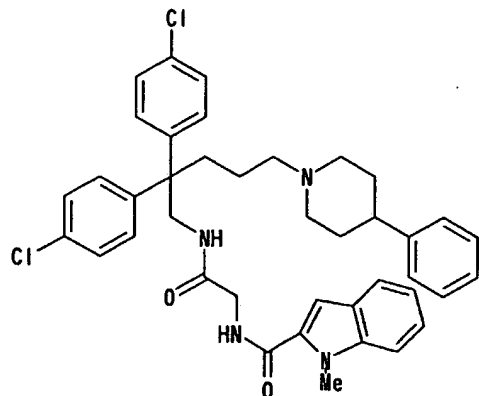
198

再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル.

融点：159－161℃.

実施例106

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



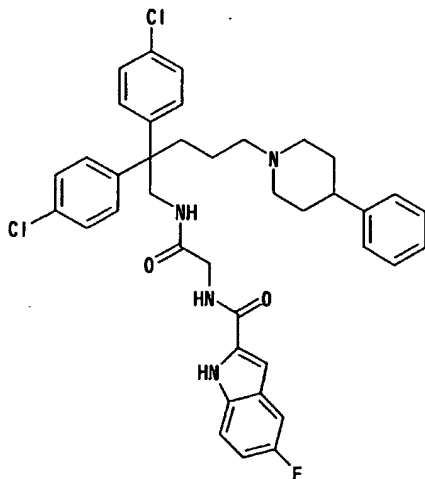
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン.

融点：107－110℃.

10 実施例107

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

15 再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル－ヘキサン.

WO 01/21169

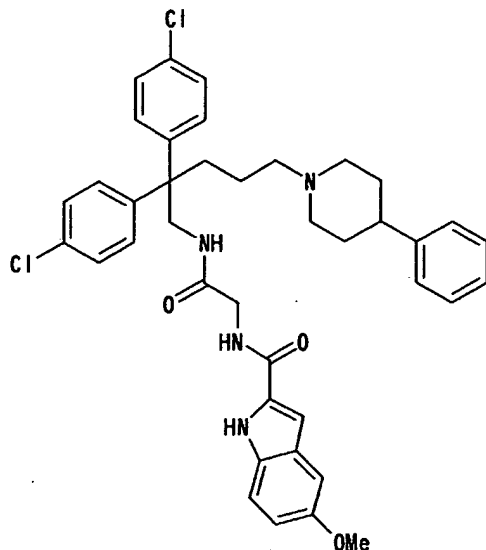
PCT/JP00/06376

199

融点：133－135℃.

実施例108

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミド



5

実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル－ヘキサン。

融点：124－127℃.

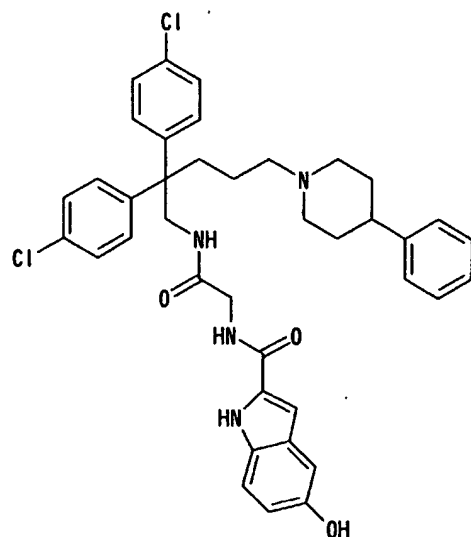
実施例109

10 N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

200



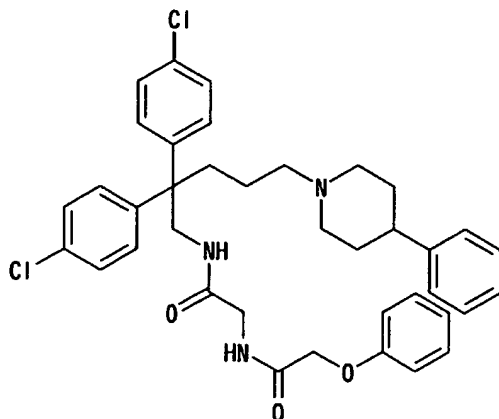
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル－ヘキサン。

融点：154－157℃。

5 実施例110

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フェノキシアセトアミド



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：143－145℃。

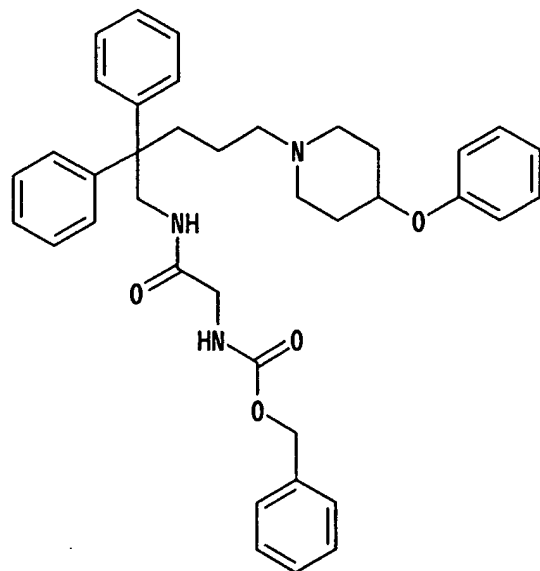
実施例111

ベンジル 2-((5-(4-フェノキシピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

201



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (1H, m), 1.45 (2H, brs), 1.78 (4H, s), 2.07-2.25 (2H, m), 2.53-2.91 (7H, m), 3.56-3.59 (1H, m), 3.82-3.97 (4H, m), 4.59-4.61 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.83-5.89 (1H, m), 6.83-7.01 (4H, m), 7.17-7.34 (16H, m).

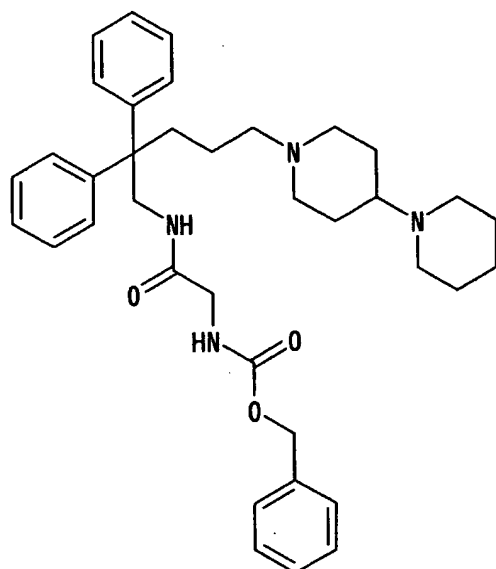
実施例112

ペンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-ピペリジノピペリジノ)ペンチル)アミノ
10)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

202



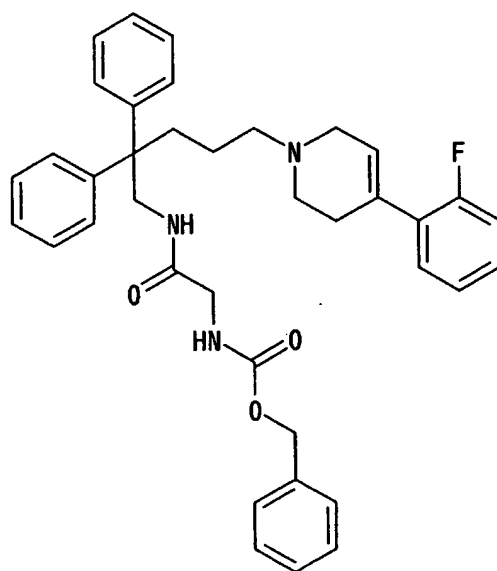
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.48 (2H, m), 1.81-1.87 (4H, m), 2.04-2.41 (10H, m),
 5 2.62-2.94 (5H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.77-3.96 (6H, m), 5.04 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.18-7.34 (15H, m).

実施例113

ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル) -2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



WO 01/21169

PCT/JP00/06376

203

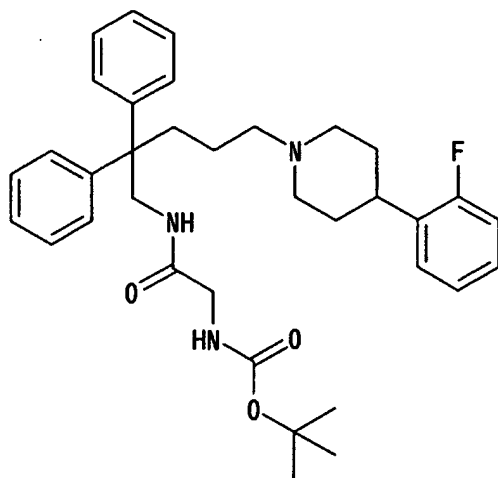
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63 (4H, s), 2.53-2.81 (4H, m), 3.06-3.23 (4H, m),
3.82-3.98 (4H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.89 (2H, s), 6.84-7.71
5 (19H, m).

実施例114

tert-ブチル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10 tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチルカルバメートから実施例1と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 1.66-1.76 (5H, m), 1.90-2.30 (7H, m),
2.68-2.89 (3H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 3.97-4.01 (2H, m), 4.92 (1H, s), 5.59
15 (1H, s), 7.06-7.42 (14H, m).

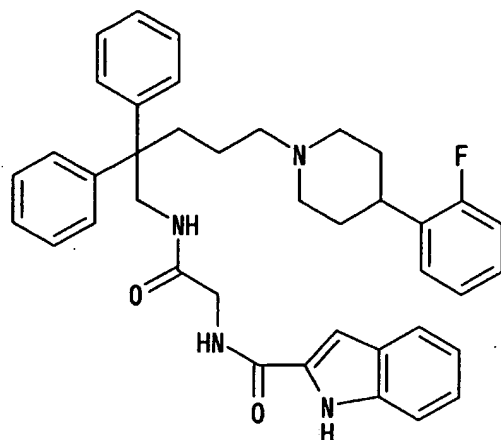
実施例115

N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

204



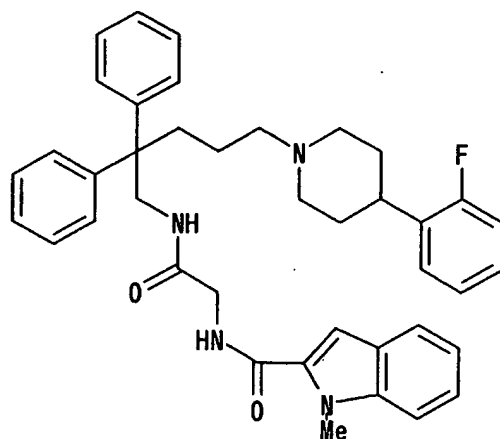
実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-1.49 (2H, m), 1.65 (5H, s), 2.05-2.10 (1H, m),
 5 2.57-2.96 (6H, m), 3.91-4.02 (4H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 4.00-4.02 (1H,
 m), 5.91 (1H, s), 6.95-7.46 (17H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 9.04 (1H, s),
 7.79-7.82 (1H, m), 9.04 (1H, s).

実施例116

N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア
 10 ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.81 (5H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.34-3.33 (7H, m),
 15 3.90-4.00 (7H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.91-7.47 (17H, m),

WO 01/21169

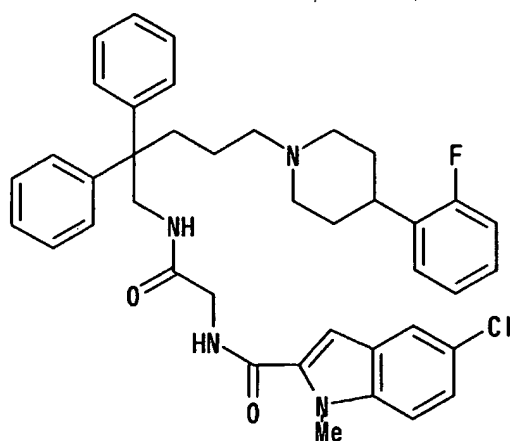
PCT/JP00/06376

205

7.58-7.66 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m).

実施例117

5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



5

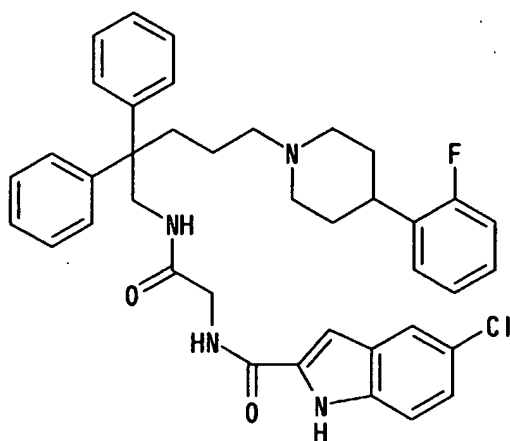
実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27-1.83 (7H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.39-3.17 (7H, m), 3.73-4.19 (7H, m), 5.86 (1H, s), 6.94-7.78 (19H, m).

10 実施例118

5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

15 非晶状粉末。

WO 01/21169

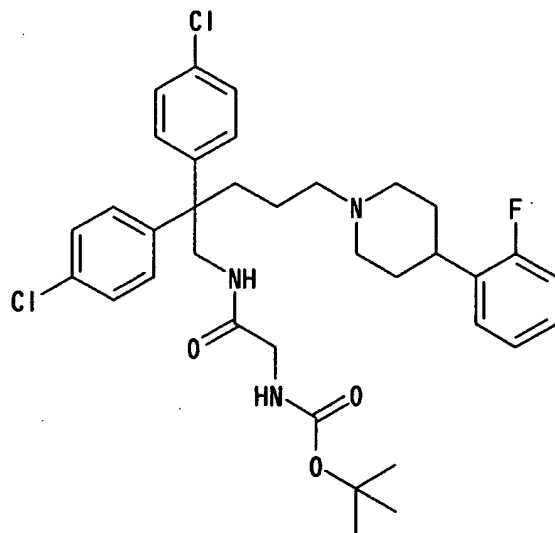
PCT/JP00/06376

206

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33-1.61 (7H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.38-3.15 (6H, m),
3.83-4.15 (5H, m), 5.81 (1H, m), 6.91-7.73 (19H, m), 9.12 (1H, s).

実施例119

tert-ブチル 2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピ
5 ペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



参考例13Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.39 (11H, m), 1.85-2.56 (10H, m), 2.91-3.30 (3H,
10 m), 3.73-3.94 (4H, m), 5.82 (1H, s), 6.97-7.43 (13H, m).

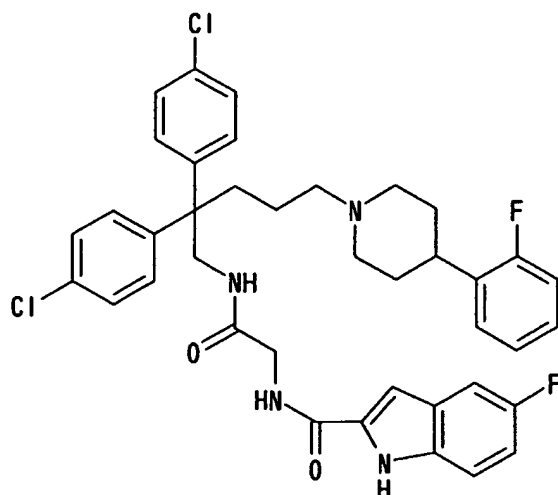
実施例120

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミ
ド

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

207



実施例119で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

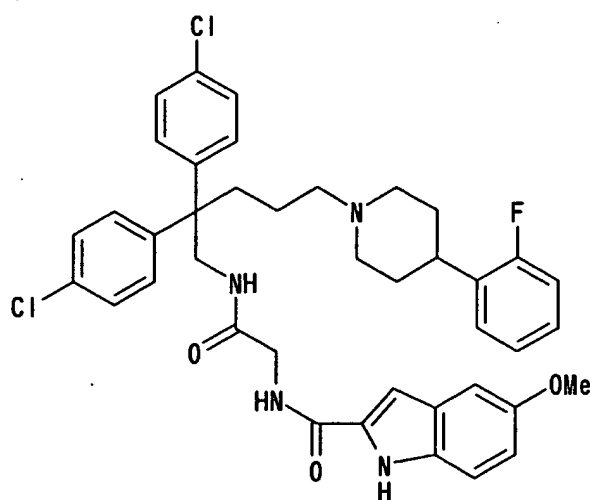
非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14-1.84 (6H, m), 1.96-3.19 (8H, m), 3.65-4.15 (5H, m),

5 5.81 (1H, s), 6.90-7.65 (17H, m), 9.17 (1H, s).

実施例121

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミ
ド



10

実施例119で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.93 (6H, m), 2.07-3.14 (8H, m), 3.63-4.23 (8H, m),

WO 01/21169

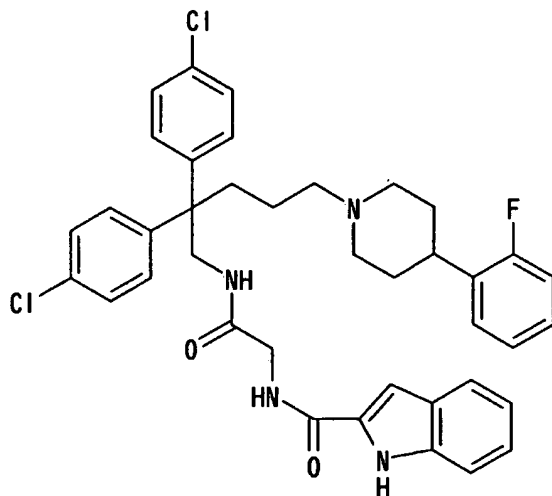
PCT/JP00/06376

208

5.84 (1H, s), 6.89-7.72 (17H, m), 9.04 (1H, s).

実施例122

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



5

実施例119で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.93 (6H, m), 2.04-3.10 (8H, m), 3.63-4.23 (8H, m), 5.84 (1H, s), 6.89-7.72 (17H, m), 9.04 (1H, s).

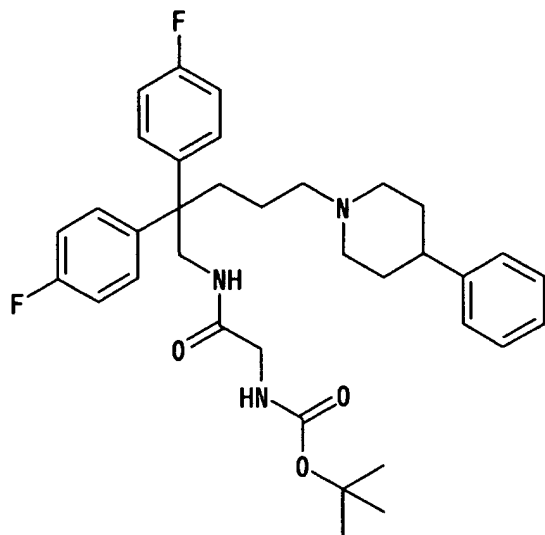
10 実施例123

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

209



参考例19Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

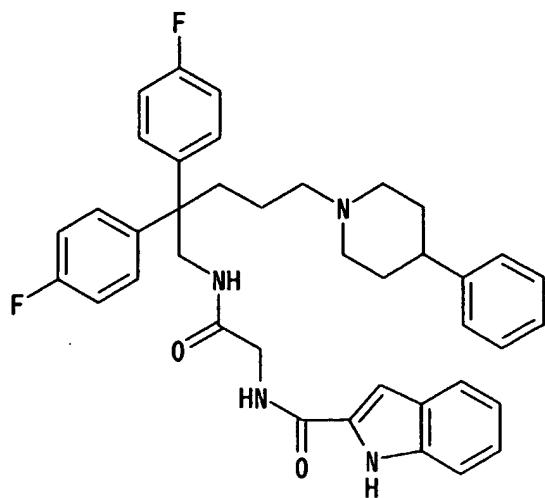
非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19-1.34 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.66-1.80 (4H, m),
 5 1.89-2.05 (4H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.86-2.90 (2H,
 m), 3.66 (2H, d, J =6.0Hz), 3.94 (2H, d, J =6.0Hz), 4.91 (1H, s), 5.67-5.71
 (1H, s), 6.97-7.02 (3H, m), 7.12-7.31 (10H, m).

実施例124

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

10 アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



実施例123で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

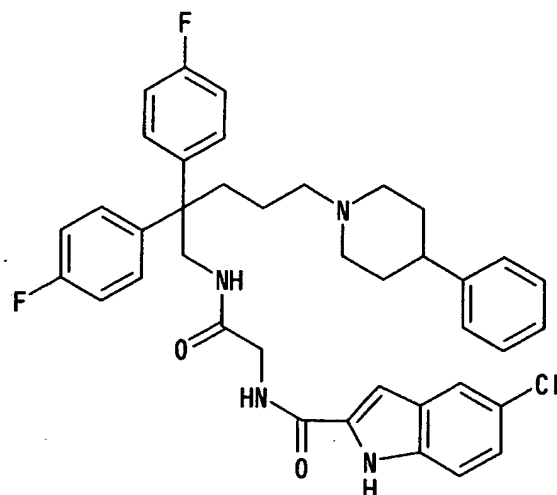
210

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.27 (2H, m), 1.77-2.09 (8H, m), 2.29-2.48 (3H, m),
2.93-2.96 (2H, m), 3.96-4.02 (4H, m), 5.85-5.88 (1H, m), 6.82-6.91 (4H,
m), 6.96 (1H, s), 7.07-7.35 (12H, m), 7.45 (1H, d, J=8.1Hz), 7.68 (1H, d,
5 J=8.0Hz), 9.40 (1H, s).

実施例125

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



- 10 実施例123で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.81-2.07 (8H, m), 2.19-2.46 (3H, m),
2.98-3.01 (2H, m), 3.96-4.02 (4H, m), 6.83-6.91 (5H, m), 7.03-7.31 (11H,
m), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, s), 9.44 (1H, s).

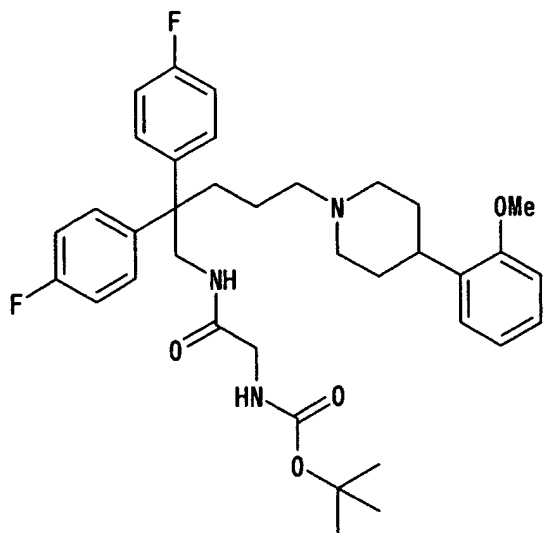
15 実施例126

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)
ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

211



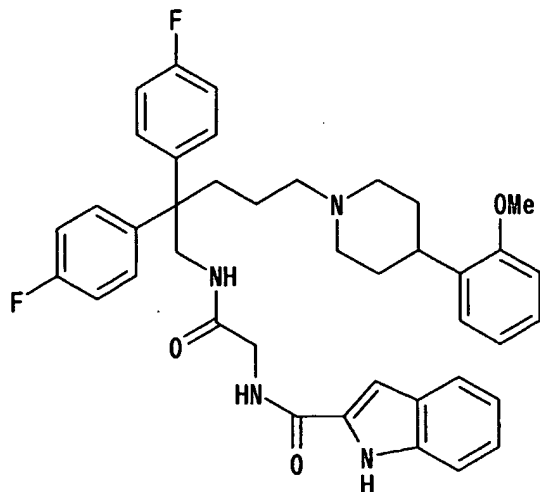
参考例19Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, s), 1.45-1.47 (2H, m), 2.00-2.04 (2H, m),
 5 2.39-3.23 (1H, m), 3.82-3.92 (7H, m), 5.77-5.81 (1H, m), 6.84-7.06 (6H, m), 7.19-7.27 (6H, m).

実施例127

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



10

実施例126で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

WO 01/21169

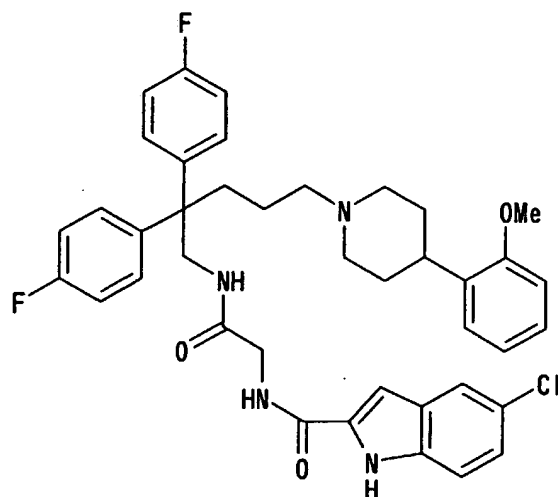
PCT/JP00/06376

212

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.28 (2H, m), 1.76-2.36 (10H, m), 2.89-2.99 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.96-4.02 (4H, m), 5.89-5.92 (1H, m), 6.81-7.35 (16H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.46 (1H, s).

実施例128

- 5 N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



実施例126で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

- 10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.30 (2H, m), 1.78-1.87 (3H, m), 2.02-2.14 (5H, m), 2.35-2.71 (3H, m), 2.88-3.03 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.98-4.03 (3H, m), 5.92-5.96 (1H, m), 6.83-6.95 (7H, m), 7.06-7.21 (6H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.63-7.66 (1H, s), 9.77 (1H, s).

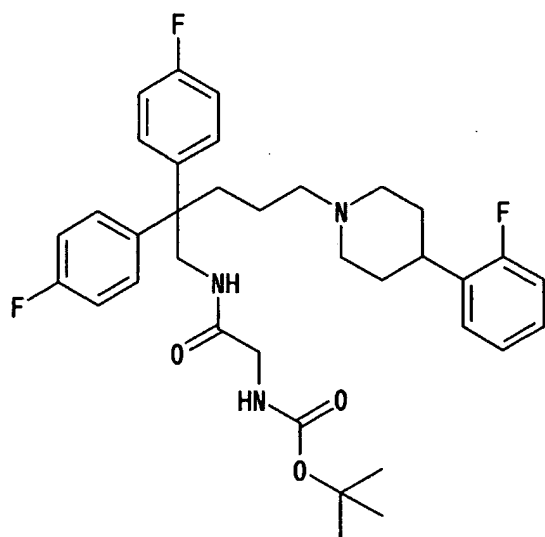
- 15 実施例129

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

213



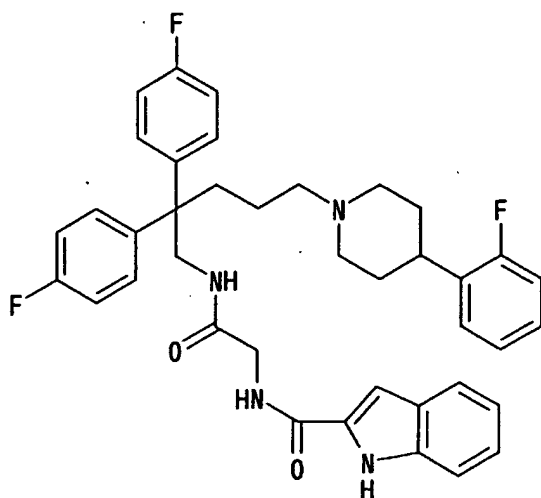
参考例19Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.31 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.61-1.80 (4H, m),
 5 1.89-2.05 (4H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.86-2.90 (2H,
 m), 3.66 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.94 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.93 (1H, s), 5.68-5.71
 (1H, s), 6.96-7.03 (4H, m), 7.11-7.31 (9H, m).

実施例130

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジ
 10 ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



実施例129で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

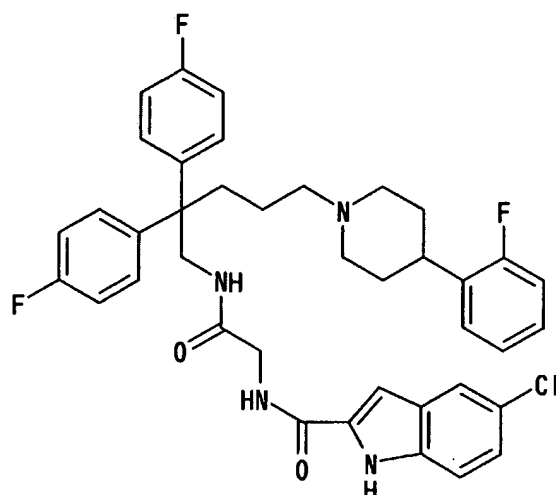
214

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.28 (2H, m), 1.70-2.37 (10H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 2.98-3.01 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 5.88-5.92 (1H, m), 6.77-6.86 (4H, m), 6.95-7.47 (14H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.49 (1H, s).

5 実施例131

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



10 実施例129で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.33 (2H, m), 1.67-2.37 (10H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.02-3.05 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 5.84-5.88 (1H, m), 6.73-6.94 (4H, m), 6.97-7.47 (12H, m), 7.64 (1H, s), 9.69 (1H, s).

15 さらに、下記に示す化合物も全く同様にして合成できる。

N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド。

N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド。

20 N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

215

N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド。

N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド。

- 5 N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド。

製剤例 1 A

- | | | |
|----|-------------------|-------|
| | (1) 参考例IIA-45の化合物 | 10.0g |
| | (2) 乳糖 | 60.0g |
| 10 | (3) コーンスターチ | 35.0g |
| | (4) ゼラチン | 3.0g |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0g |

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml（ゼラチンとして3.0g）を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し
 15 て3.0g）を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコード錠を得た。

20 製剤例 2 A

- | | | |
|----|-------------------|-------|
| | (1) 参考例IIA-45の化合物 | 10.0g |
| | (2) 乳糖 | 70.0g |
| | (3) コーンスターチ | 50.0g |
| | (4) 可溶性デンプン | 7.0g |
| 25 | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0g |

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

216

製剤例 1 B

- | | |
|----------------------|-----------|
| (1) 参考例 4 B - 2 の化合物 | 1 0 . 0 g |
| (2) 乳糖 | 6 0 . 0 g |
| (3) コーンスターチ | 3 5 . 0 g |
| 5 (4) ゼラチン | 3 . 0 g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2 . 0 g |

参考例 4 B - 2 で得られた化合物 1 0 . 0 g と乳糖 6 0 . 0 g およびコーンスターチ 3 5 . 0 g の混合物を 1 0 重量%ゼラチン水溶液 3 0 m l (ゼラチンとして 3 . 0 g) を用い、1 m m メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 ℃
10 で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 . 0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1 0 0 0 錠のコート錠を得た。

製剤例 2 B

- | | |
|-------------------------|-----------|
| 15 (1) 参考例 4 B - 2 の化合物 | 1 0 . 0 g |
| (2) 乳糖 | 7 0 . 0 g |
| (3) コーンスターチ | 5 0 . 0 g |
| (4) 可溶性デンプン | 7 . 0 g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2 . 0 g |
- 20 参考例 4 B - 2 で得られた化合物 1 0 . 0 g とステアリン酸マグネシウム 3 . 0 g を可溶性デンプンの水溶液 7 0 m l (可溶性デンプンとして 7 . 0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0 . 0 g およびコーンスターチ 5 0 . 0 g と混合した。混合物を圧縮して 1 0 0 0 錠の錠剤を得た。

製剤例 1 C

- | | |
|-------------------------|-----------|
| 25 (1) 参考例 5 C - 3 の化合物 | 1 0 . 0 g |
| (2) 乳糖 | 6 0 . 0 g |
| (3) コーンスターチ | 3 5 . 0 g |
| (4) ゼラチン | 3 . 0 g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2 . 0 g |

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

217

参考例 5 C-3 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーン
 スターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチン
 として 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃
 で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と
 5 混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびア
 ラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した
 錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

製剤例 2 C

	(1) 参考例 5 C-3 の化合物	10.0 g
10	(2) 乳糖	70.0 g
	(3) コーンスターチ	50.0 g
	(4) 可溶性デンプン	7.0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5 C-3 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3
 15 .0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g)
 で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と
 混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

製剤例 1 D

	(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
20	(2) 乳糖	60.0 g
	(3) コーンスターチ	35.0 g
	(4) ゼラチン	3.0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

実施例 1 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスター
 25 チ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして
 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥
 し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し
 、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビア
 ゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤を

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

218

ミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

製剤例2D

	(1) 実施例1の化合物	10.0g
	(2) 乳糖	70.0g
5	(3) コーンスターチ	50.0g
	(4) 可溶性デンプン	7.0g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

実施例1で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒
10 化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

参考例1E ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A) ⁺RNA（クローンテック社）を鋳型とし、ランダムプライ
15 イマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2
キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号
：1および2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成
DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構
築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加さ
20 れ、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側お
よび3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA
鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4 μM、0.25 mM dNTPs、pfu（ストラタジ
ン社）DNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は
50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマ
25 ー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150
秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認
は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行
なった。

参考例2E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

219

cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 1 Eで行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に
5 従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ（*Escherichia coli*）XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを
10 滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy
15 Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号：3）をコードするcDNA配列（Lakaye, B. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I
20 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：4）。

参考例 3 E ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例 2 Eで配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5'側にSal I認識配列が付加し、また3'側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンより
25 Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

220

トpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO- SLC-1を構築した。

- 5 pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5 (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

参考例 4 E 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-

- 15 1細胞株の選択

参考例 3 Eで樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに 2.5×10^4 個ずつ播種して24時間
20 培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量
25 が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

参考例 5 E ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSCRIPTM cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrapp^{er} cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

221

って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エ
シェリヒア コリ エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト
胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp.
5 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号：6 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当) の3'末端にbiotin-14-dCTPを
Terminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 μ gを95℃で1分保温した後、氷上で急冷
10 し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol.
15 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号：7 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

参考例 6 E 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 5 Eで得られたプラスミドをELECTROMAX™DH10B™Cellsにエレクトロポ
20 レーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E. coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための
25 反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号：9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒトSLC-1の配列を含む

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

222

ヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる

5 形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 を I F O および N I B H に寄託した。

参考例 7 E ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10 および 11 の合成DNAプライマーと配列番号: 12 および 13 の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ

10 行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1 (S) と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1 (L) と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal I の認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe I の認識する塩基配列が付加さ

15 れるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1 (S) 増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 $^{\circ}$ C・60秒の加熱の後、94 $^{\circ}$ C・60秒、57 $^{\circ}$ C・60秒、72 $^{\circ}$ C・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72 $^{\circ}$ C・10分保温した。また、ヒトSLC-1 (L) 増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 $^{\circ}$ C・60秒の加熱の後、94 $^{\circ}$ C・60秒、60 $^{\circ}$ C・60秒、72 $^{\circ}$ C・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72 $^{\circ}$ C・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行

20 25 なった。

参考例 8 E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

223

cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 7 E で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK (†) クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK (†) ヘサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell (トーヨーボア) に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S) の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1 (S) とヒトSLC-1 (L) の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1 (L) を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号: 10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列 (配列番号: 14) およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号: 12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列 (配列番号: 15) にそれぞれ一致した。

参考例 9 E ヒトSLC-1 (S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1 (L) 発現CHO細胞の作製

参考例 8 E で配列が確認されたヒトSLC-1 (S) と、ヒトSLC-1 (L) が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli* のクローンよりPlasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKK0-111H (

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

224

Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)
記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)を構築した。

- 5 pAKK0-hSLC-1(S)およびpAKK0-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5 α (トーヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10⁵または1 x 10⁶個のCHO dhfr細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。
- 10
- 15

参考例 10 E ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

- 参考例 9 Eで樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。
- 20 CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 x 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。
- 25 20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

試験例 1 被験化合物のGTP γ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニス

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

225

ト活性の測定

参考例 10 E で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 4 E で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞 (1×10^8 個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000×g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー [50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 mM GDP (グアノシン 5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン] に懸濁し、100,000×g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および [³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate (第一化学薬品 社製) 25 ml を、それぞれ添加した (細胞膜終濃度 : 20 mg/ml、[³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate 終濃度 : 0.33 nM)。この反応液を 25°C で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター (GF-C) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液 pH 7.5) 300 ml で 3 回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) × 100 として、結合阻害率 (%) から化合物の IC₅₀ 値を算出した。結果を [表 1] に示す。

[表 1]

		化合物	阻害活性 (IC ₅₀ : n M)
		参考例IIA-5	100
5		実施例 1	5

産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグは、優れた MCH拮抗作用を有しており、メラニン凝集ホルモンに起因する疾患 (例えば、
10 肥満症など) の予防・治療剤として有用である。

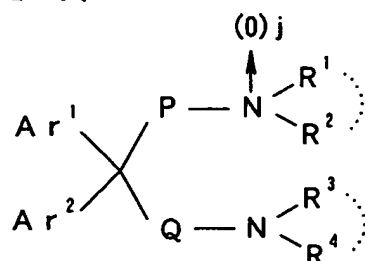
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

227

請求の範囲

1. 式



- 5 〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、PおよびQはそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、R¹およびR³はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、
- 10 R²およびR⁴はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基を示し、R¹とR²あるいはR³とR⁴は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、jは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有し
- 15 てなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

2. Ar¹およびAr²がそれぞれ

- (a)ハロゲン原子、
- (b)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- 20 (d)シアノ基、
- (e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- 25 (i)ヒドロキシ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

228

- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- 5 (n) ホルミル基、
- (o) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシル基、
- 10 (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- 15 (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
- 20 C_{6-10} アリール基、
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、
- (aa) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル基、
- (ab) ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基、
- 25 (ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基、および
- (ae) C_{7-16} アルキルオキシ-カルボニル基から成る群(A a群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i) C_{6-14} アリール基または(ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

229

1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

P および Q がそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい 2 価の C_{1-6} 脂肪族炭

5 化水素基を；

R^1 および R^3 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ 、 $-(C=S)NR^aR^b$ 、 $-SONR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-SO-O-R^a$ または $-SO_2-O-R^a$ で表わされるアシル基 [

10 式中、 R^a は (A) 水素原子；(B) カルボキシ基；

(C) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

15 (e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(i) ヒドロキシ基、

20 (j) アミノ基、

(k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

25 (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシ基、

(r) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、

(s) カルバモイル基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

230

- (t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- 5 (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリール基、
- (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリールオキシ基、
- 10 (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
5ないし7員の複素環基、
- (aa) ジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (ab) スルファモイル基、
- (ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- 15 (ad) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、
- (ae) C_{7-16} アラルキルオキシ基、
- (af) C_{6-10} アリール-カルボニル基、
- (ag) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (ah) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基、
- 20 (ai) C_{6-10} アリール-カルバモイル基、
- (aj) C_{7-16} アラルキルアミノカルボニル基、
- (ak) C_{7-16} アラルキルカルボニルアミノ基および
- (al) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルオキシ基から成る群(B a群)から
選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6}
- 25 アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14}
アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基；
- (D) (a) A a群から選ばれる置換基、
- (b) B a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アル
キル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

231

ル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基、

(c) オキソ基および

(d) チオキソ基からなる群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれ

5 る 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基；または

(E) C₁₋₆アルコキシカルボニル基を；

R^bは水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す] または

(iii) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアル

10 キル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基を；

R² および R⁴ がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) B a 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキル基または (iii) B a 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキルカルボニル基を示し；

R¹ と R² または R³ と R⁴ が隣接する窒素原子と共に

15 (i) 式

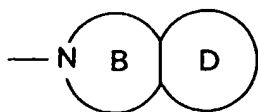


(式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式 >O、>C=O、>C(W)-W^aまたは>N-Wで表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有して

20 いてもよい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基または(c)A a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、W^aは水素原子、ヒドロキシ基またはC₁₋₆

25 アルキル基を示す)、

(ii) 式



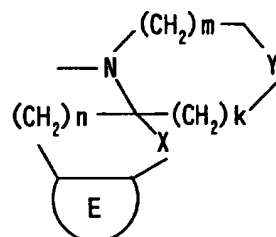
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

232

(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

5 (iii) 式



(式中、E環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を；

Xは-CH₂-、-CO-または-CH(OH)-を；

10 Yは-CH₂-、-O-または-NW^b- (W^bは(a)水素原子または(b)B a群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を；

kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつk+mは1ないし4の整数を；

nは1ないし3の整数を示す) で表される基を示す請求項1記載の剤。

15 3. Ar¹およびAr²がそれぞれ

(a)ハロゲン原子、

(b)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

20 (e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(h)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、

(i)ヒドロキシ基、

25 (j)アミノ基、

(k)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

233

- (l) ジー- C_{1-6} アルキルアミノ基、
 (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
 (n) ホルミル基、
 (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
 5 (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
 (q) カルボキシ基、
 (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 (s) カルバモイル基、
 (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 10 (u) ジー- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 (v) スルホ基、
 (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 15 C_{6-10} アリール基および
 (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5
 個有していてもよい (i) C_{6-14} アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素
 原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ
 20 原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、
 PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいても
 よくオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素
 基を、
 R^1 および R^3 がそれぞれ(i)水素原子、(ii)-CO- R^a 、-CONR^aR^b、
 25 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、-CONR^aR^b、-COO- R^a 、-(
 C=S)O- R^a または-(C=S)NR^aR^bで表わされるアシル基(式中
 、 R^a は(a)水素原子、(b)カルボキシ基、
 (c)(a)ハロゲン原子、
 (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

234

- (c) ニトロ基、
- (d) シアノ基、
- (e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- 5 (g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 10 (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- 15 (q) カルボキシル基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- 20 (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- 25 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基および
- (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群(B群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

235

ニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラ
ルキル基、または

(d) (a)ハロゲン原子、

(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、

5 (c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

(e) (aa)ハロゲン原子、(bb) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)

シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ff)ハロゲン

化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよい

10 いC₁₋₆アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチ

オ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基

、(ll)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(mm) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基

、(nn)ホルミル基、(oo) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(pp) C₁₋₆アルキル-

カルボニルオキシ基、(qq)カルボキシ基、(rr) C₁₋₆アルコキシ-カルボニ

15 ル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(uu)

ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww) C₁₋₆アルキルスルホ

ニル基、(xx) C₁₋₆アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選

ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、(zz)前記

(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC₆₋₁

20 ₀アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個

の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群から選ばれる置

換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

25 (h)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、

(i)ヒドロキシ基、

(j)アミノ基、

(k)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、

(l)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

236

- (m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
 (n) ホルミル基、
 (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
 (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
 5 (q) カルボキシル基、
 (r) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、
 (s) カルバモイル基、
 (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 10 (v) スルホ基、
 (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリール基および
 15 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリールオキシ基から成る群(C群)から選ばれる置換基を1ないし5
 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から
 成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基
 を、 R^b は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) または
 20 (iii) B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アル
 キル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキ
 ル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基を、
 R^2 および R^4 がそれぞれ(i)水素原子、(ii) B群から成る群から選ばれる置
 換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(iii) B群から成る群から選
 25 ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示し、
 R^1 と R^2 または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



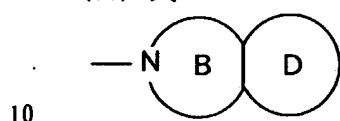
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

237

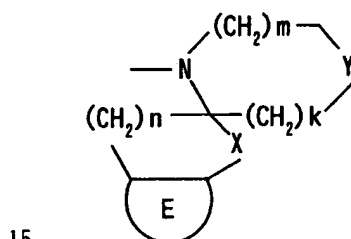
(式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-$ (W) W^a または $>N-W$ で表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、
5 ④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 W^a は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

(ii) 式



(式中、B環はオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の4ないし12員環を、D環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式



(式中、E環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし10員芳香環を、

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、

20 Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$ (W^b は(a)水素原子または(b)B群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を、

$k+m$ は1ないし4の整数を、 n は1ないし3の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す請求項1記載の剤。

4. Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ(i)ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子
25 子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

238

の複素環基である請求項1記載の剤。

5. PおよびQがそれぞれC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の剤。

6. jが0である請求項1記載の剤。

7. R¹が(i)5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基または(iii)C₁₋₆アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を；

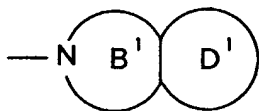
R²が(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル基または(iii)C₇₋₁₆アラルキル基を示すか；あるいは、R¹とR²が隣接する窒素原子と共に

- 10 (i) 式



- (式中、A¹環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、V¹は式 >O、>C(W¹)-W^{a1}または>N-W¹(W¹は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、(c)1ないし2個のC₆₋₁₀アリール基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または(d)ピリジル基を示し、W^{a1}は水素原子、ヒドロキシ基またはC₁₋₆アルキル基を示す)で表わされる基を示す)、

- 20 (ii) 式

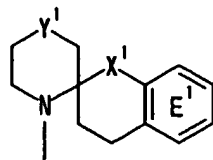


- (式中、B¹環はオキソ基または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、D¹環はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基およびC₁₋₆アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または
- (iii) 式

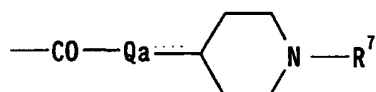
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

239

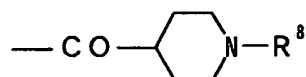


- (式中、E¹環はC₁–3アルキレンジオキシ基、ニトロ基、C₁–₆アルコキシ基、アミノ基、C₁–₆アルキル–カルボニルアミノ基およびC₁–₆アルコキシ–カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい
- 5 ベンゼン環を、X¹は–CH₂–または–CO–を、Y¹は–CH₂–または–O–を示す) で表される含窒素複素環基を形成し、
- R³が(i)水素原子、
- (ii)式 –CO–R⁵ (R⁵は(a)水素原子、(b)カルボキシ基、(c)C₁–₆アルキル基、(d)C₁–₆アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合したC₅–
- 10 ₆シクロアルキル基または(e)ハロゲン原子、C₆–₁₀アリール基、C₆–₁₀アリール–カルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す) で表わされる基、
- 15 (iii)式 –CO–Alk₀–R⁶ [Alk₀はヒドロキシ基を有していてもよいC₁–₆アルキレン基を、R⁶は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁–₆アルキル、ニトロ、C₁–₆アルコキシ、C₁–₃アルキレンジオキシおよびC₆–₁₀アリール基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいC₆–₁₄アリール基、(b)C₆–₁₀アリールオキシ基、(c)炭素原子以外
- 20 に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d)C₁–₆アルキル–カルボニル基、(e)カルボキシ基、(f)C₁–₆アルコキシ–カルボニル基、(g)C₁–₆アルキルおよびC₁–₆アルキル–カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし
- 25 7員の複素環基、(i)C₇–₁₆アラルキルオキシ基、(j)C₆–₁₀アリール–カルボニル基または(k)C₁–₆アルキル–カルボニルオキシ基を示す] で表わされる基



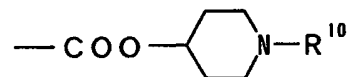
5 子またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基を示す)で表わされる基、

(v) 式



(vi)式 $-\text{COOR}^9$ (R^9 はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基、

(vii)式



(viii)式 $-\text{CONR}^{11}-\text{R}^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^{12} は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ

WO 01/21169

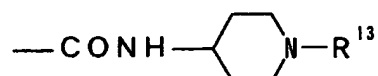
PCT/JP00/06376

241

、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(g) スルファモイルおよび(h) オキシ化されていてもよい5ないし7員の複素環基、および(i) C_{6-14} アリール基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基、

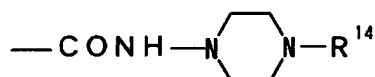
5 5

(ix)式



(R^{13} は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{7-16} アラ
10 ルキル基、(d)ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または
(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を示す) で表わされる基、

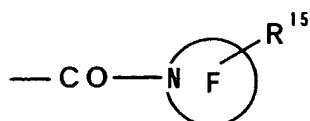
(x)式



15

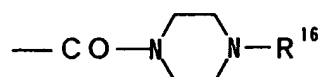
(R^{14} は C_{1-6} アルキル基または C_{7-16} アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi)式



20 (F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基を、 R^{15} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii)式



25

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

242

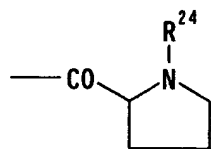
- (R^{16} は(a)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(b)ホルミル基、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す)で表わされる基、

(xiii)式 $-SO_2-R^{17}$ (R^{17} は(i)5ないし6員の複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基または(iii) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す)で表わされる基、

- (xiv) 1ないし3個のハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基、

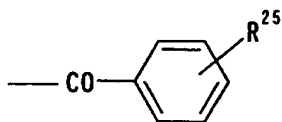
(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基、

(xvi)式



- [R^{24} は水素原子または C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基を示す]で表される基；

(xvii)式



- [R^{25} は水素原子、 C_{6-10} アリール基、 C_{7-16} アラルキルオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、ハロゲン原子、 C_{6-10} アリールカルボニルアミノ基または C_{6-10} アリールカルバモイル基を示す]で表される基；

(xviii)式 $-CO-Alk-NR^{27}-CO-Alk_2-O-Alk_3-R^{28}$

- [Alk は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{27} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

243

、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{28} は置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基または水素原子を示す]で表される基；

(xix)式 $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

- 5 [Alk_2 、 Alk_3 および R^{27} は前記と同意義を； R^{29} は置換基をそれぞれ有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を示す]で表される基；

(xx)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

10

[Alk 、 R^{27} 、 Alk_2 、 Alk_3 は前記と同意義を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を； R^{31} は置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基を示す]で表される基；

- 15 (xxi)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

[Alk 、 R^{27} 、 Alk_2 、 Alk_3 および R^{31} 前記と同意義を； R^{32} は前記 R^{27} と同意義を示す]で表される基；

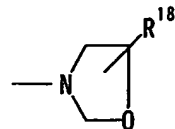
(xxii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

- 20 [Alk 、 R^{27} 、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す]で表される基；または

(xxiii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk 、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す]で表される基を示し； R^4 が水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し；

- 25 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に式



(R^{18} はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す)で表わさ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

244

れる基を形成してもよい請求項 1 記載の剤。

8. R^1 が (i) 5 ないし 6 員の含窒素複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{7-16} アラルキル基または (iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい

5 ベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

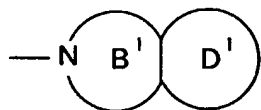
R^2 が (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または (iii) C_{7-16} アラルキル基を示すか、あるいは、 R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



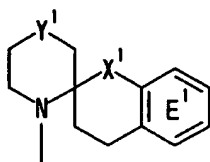
- 10 (式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい 4 ないし 8 員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$ (W^1 は (a) 水素原子、(b) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい C_{6-14} アリール基または (c) 1 ないし 2 個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 W^{a1} は水素原子またはヒドロキシ基を示す) で表わされる基を示す)、
- 15

(ii) 式



- (式中、 B^1 環はオキソ基または 1 ないし 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または 2 環性の 5 ないし 10 員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよいベンゼン環を示す) または
- 20

(iii) 式



- 25 (式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基

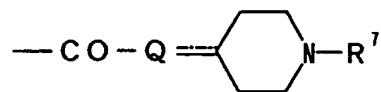
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

245

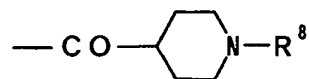
、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

- 5 R^3 が(i)水素原子、(ii)式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) C_{1-6} アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-7} シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、
- 10 (iii)式 $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^6$ (r^1 は1ないし3の整数を、 R^6 は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-3} アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(b) C_{6-14} アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(g) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、
- 20 (iv)式



(Q は式 $-(CH_2)_s-$ (s は1ないし3の整数を示す) または $-(CH_2)_t-CH=$ (t は0ないし2の整数を示す)で表わされる基を、 R^7 は水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

- 25 (v)式



(R^8 は(a)水素原子、(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モルホリノおよびモ

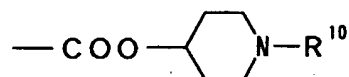
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

246

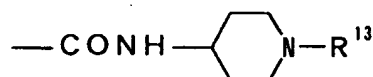
- ノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(d) 式 $-CO-R^d$ (R^d はハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基、
- (e) 式 $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^e$ (r^1 は1ないし3の整数を、 R^e は C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基または(f) $-CONH-R^f$ (R^f は C_{1-6} アルキル基または C_{6-14} アリール基を示す) を示す) で表わされる基、
- (vi) 式 $-COOR^g$ (R^g はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基、

(vii) 式



- (R^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、モノ又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、
- (viii) 式 $-CONR^{11}-R^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^{12} は(a) ヒドロキシ、(b) アミノ、(c) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(g) スルファモイルおよび(f) オキシ化されていてもよい5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix) 式



- (R^{13} は(a) 水素原子、(b) ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{7-16} アリール基、(d) ハロゲンおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選

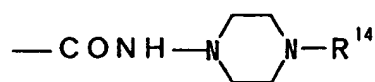
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

247

ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または(e) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を示す) で表わされる基、

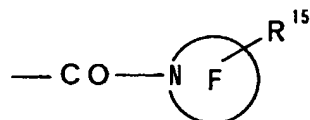
(x) 式



5

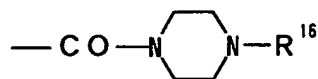
(R^{14} は C_{1-6} アルキル基または C_{7-16} アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi) 式



- 10 (F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、 R^{15} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii) 式



- 15 (R^{16} は(a)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(b)ホルミル基、(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環-カルボニル基を示す) で表わされる基、

- 20 (xiii) 式 $\text{---SO}_2\text{---R}^{17}$ (R^{17} は(i) 5ないし6員の含窒素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基または(iii) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す) で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基、または

- 25 (xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されてい

WO 01/21169

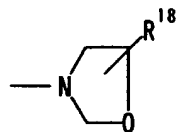
PCT/JP00/06376

248

る C_{1-6} アルキル基を示し、

R^4 が水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

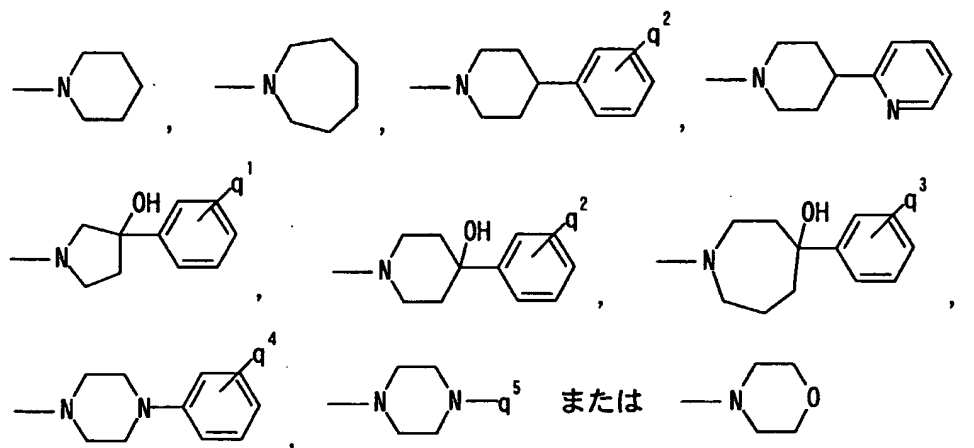
あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に式



- 5 (R^{18} はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい請求項 1 記載の剤。

9. R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

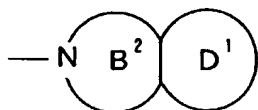


10

(式中、 q^1 は水素原子またはハロゲン原子を、 q^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を、 q^3 は水素原子またはハロゲン原子を、 q^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を、 q^5 は水素原子または 1 ないし 2 個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)、

15

(ii) 式

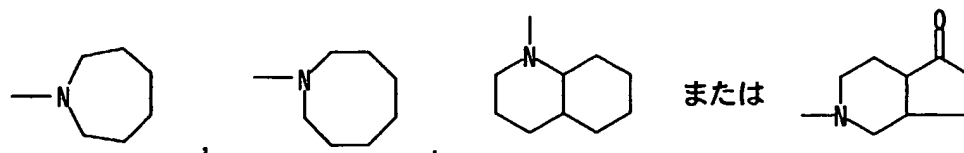


(式中、 B^2 環は式

WO 01/21169

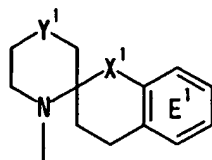
PCT/JP00/06376

249



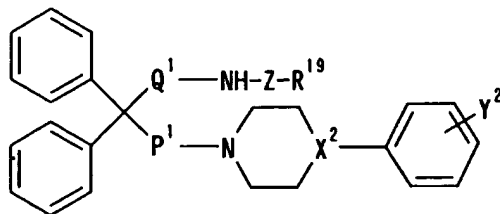
で表わされる環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有している（よいベンゼン環を示す）または

5 (iii) 式



（式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有している（よいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す）で表される含窒素複素環基を形成する請求項1記載の剤。

10 10. 化合物が式



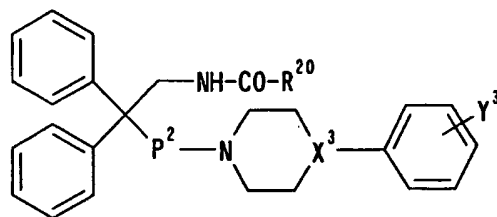
〔式中、 R^{19} は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(iv)カルボキシル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノおよび C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有している（よい C_{1-6} アルキル基、(v)モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基または(iv) C_{6-14} アリールオキシ基を； P^1 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^1 は C_{1-3} アルキレン基を； X^2 はCH、C-OHまたはNを； Y^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を；ZはCO、SOまたは SO_2 を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

250

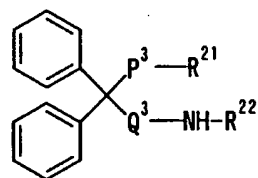
1 1. 化合物が式



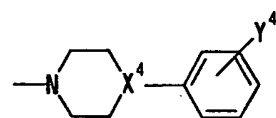
〔式中、 R^{20} は(i)水素原子または(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノおよび C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置

- 5 換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を； P^2 は C_{1-3} アルキレン基を； X^3 はCH、C-OHまたはNを； Y^3 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

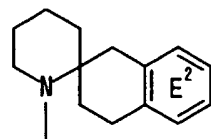
1 2. 化合物が式



- 10 〔式中、 R^{21} は(i)式



〔式中、 X^4 はCHまたはNを、 Y^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す〕または(ii)式



- 15 〔式中、 E^2 環は1ないし3個の C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す〕で表される含窒素複素環基を、

R^{22} は(i)水素原子、(ii) C_{7-16} アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(v) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基または(vi)1ないし4個の C_{1-6} アルキルを有していてもよ

- 20 い C_{6-14} アリールスルホニル基を； P^3 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^3 は C_{1-}

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

251

、アルキレン基を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

13. 化合物が

1- (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) -4-フェニルピペリジンまたはその塩、

5 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

1- [5-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) -4-フェニルペンチル] -4-フェニルピペリジンまたはその塩、

10 1- [5-アミノ-4, 4-ビス (4-クロロフェニル) ペンチル] -4- (4-フルオロフェニル) ピペラジンまたはその塩、

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

15 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - (7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1- (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

20 1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタンまたはその塩、

4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) -5- (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩、

25 4, 4-ジフェニル-1- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] -5- (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩、

4- (4-クロロフェニル) -5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1- (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

4- (4-クロロフェニル) -5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタンまたはその塩、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

252

4 - (4-クロロフェニル) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 5 - ホルミルアミノ-4-フェニルペンタンまたはその塩、

4 - (4-クロロフェニル) - 1 - [4 - (ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル] - 5 - ホルミルアミノ-4-フェニルペンタンまたはその塩、

5 - ホルミルアミノ-4 - (4-メトキシフェニル) - 4-フェニル-1 - (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

4, 4-ビス(4-クロロフェニル) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 5 - (ホルミルアミノ) ペンタンまたはその塩、

1 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6 - ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサンまたはその塩、

1 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6 - ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサンまたはその塩、

4, 4-ジフェニル-1 - (4-フェニルピペリジノ) - 6 - (トシルアミノ) ヘキサンまたはその塩、

5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1 - ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

1 - ホルミルアミノ-5 - (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) - 2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

253

ン-1-イル] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンまたはその塩、

5 5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタンまたはその塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

15 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシニアミド酸エチルまたはその塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシニアミド酸またはその塩、

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレアまたはその塩、

25 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]メタンスルホンアミドまたはその塩、

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]カルバメートまたはその塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

254

- ピペリジノ] - 2 - フェニル - 2 - (2 - ピリジル) ペンタンまたはその塩、
N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] -
2, 2 - ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチルまたはその塩、
N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] -
5 2, 2 - ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチルまたはその塩、
N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] -
2, 2 - ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチルまたはその塩、
ベンジル 2 - ((2, 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンチル) アミノ)
)-2 - オキソエチルカルバメートまたはその塩、
10 tert - ブチル 2 - ((2, 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンチル) アミ
ノ) - 2 - オキソエチルカルバメートまたはその塩、
4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチルアミンまたはその塩、
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 4 - メチルベンゼン
スルホンアミドまたはその塩、
15 N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) アセタミドまたは
その塩、
N - ベンジル - N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) アミン
またはその塩、
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (3 - メトキシベ
ンジル) アミンまたはその塩、
20 N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - メトキシベ
ンジル) アミンまたはその塩、
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - フルオロベ
ンジル) アミンまたはその塩、
25 N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 2 - チオフェンカル
ボキサミドまたはその塩、
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 2 - フェニルアセタ
ミドまたはその塩、
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - チエニルメ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

255

チル)アミンまたはその塩、または

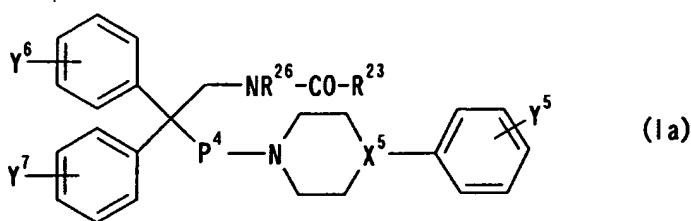
N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミンまたはその塩である請求項1記載の剤。

14. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

15. 肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

16. 摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

17. 式



10 〔式中、 R^{23} はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノを有する C_{1-6} アルキル基を； P^4 は C_{1-3} アルキレン基を； X^5 はC、H、C-OHまたはNを； Y^5 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を； R^{26} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Y^6 および Y^7 は同一または異なる水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。

18. R^{26} が水素原子である請求項17記載の化合物。

19. ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

25 ベンジル 2-(N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-N-メチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

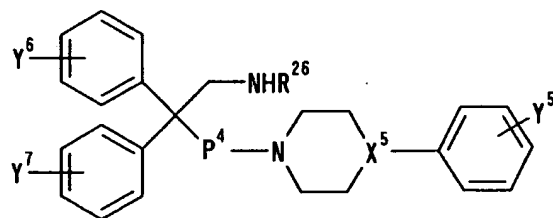
256

ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

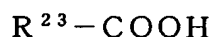
- 5 ベンジル 2-((5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、または
3-クロロベンジル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩。

20. 式



10

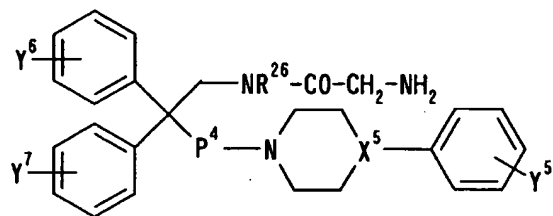
〔式中、各記号は請求項 17 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 R^{23} は請求項 17 記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘

- 15 導体とを反応させることを特徴とする請求項 17 記載の化合物の製造法。

21. 式



〔式中、各記号は請求項 17 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式

- 20 $R^{32}-X$

〔式中、 R^{32} は C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基を、Xは脱離基を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項 17 記載の化合物の製造法。

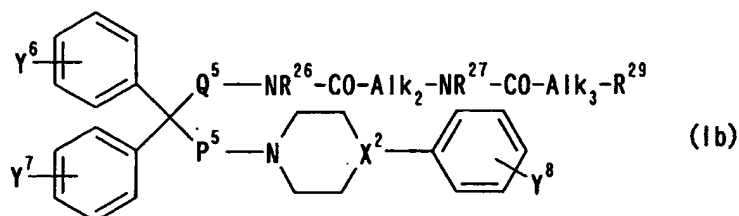
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

257

22. 請求項17記載の化合物を含有してなる医薬。

23. 式



[式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{29} は置換基をそれぞれ有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を； X^2 はCH、C-OHまたはNを； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す] で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。

24. Alk_2 および Alk_3 が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{29} はニトロ、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基である請求項23記載の化合物。

25. R^{29} が置換基を有していてもよいインドール-2-イルである請求23または24記載の化合物。

26. R^{29} がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびヒドロキシから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいインドール-2-イルである請求項23または24記載の化合物。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

258

27. N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
- 5 5-クロロ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
- 10 ミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミドまたはその
- 15 塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
- 20 ミノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア
- 25 ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペ

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

259

ンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミ
ドまたはその塩、

- 5 N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミ
ドまたはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその

- 10 塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミドまたはその

- 15 塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジ
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはそ
の塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジ
20 ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミ
ドまたはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジ
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはそ
の塩、

- 25 または

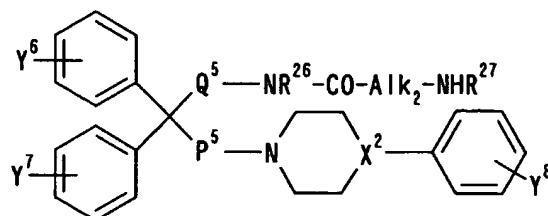
N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジ
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミ
ドまたはその塩。

28. 式

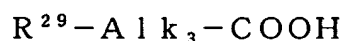
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

260



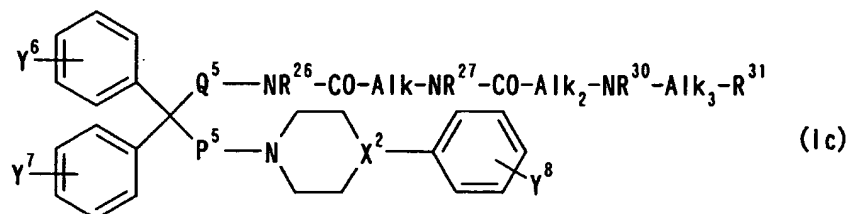
〔式中、各記号は請求項 2 3 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



- 5 〔式中、各記号は請求項 2 3 記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項 2 3 記載の化合物の製造法。

29. 請求項 2 3 記載の化合物を含有してなる医薬。

30. 式



- 10 〔式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基を； Alk は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{31} は置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基を； X^2 は CH 、 $C-OH$ または N を； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。
- 15
- 20 31. Alk がハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； Alk_2 および Alk_3 が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していて

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

261

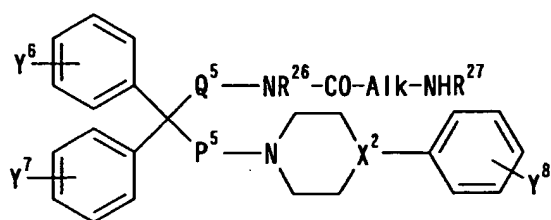
もよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{31} がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{6-10} アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基である請求項30記載の化合物。

32. N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミドまたはその塩、

2-アニリノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アセタミドまたはその塩、または

2-(((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミドまたはその塩。

33. 式



〔式中、各記号は請求項30記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と、

(1) Alk_2 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基の場合は、式
 $R^{31}-Alk_3-NR^{30}-Alk_2-COOH$

〔式中、各記号は請求項30記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体と、

(2) Alk_2 が結合手の場合は、式

$R^{31}-Alk_3-NR^{30}-CO-X$ または $R^{31}-Alk_3-NCO$

〔式中、Xは脱離基を、他の記号は請求項30記載と同意義を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項30記載の化合物の製造法。

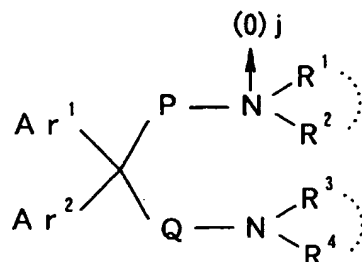
34. 請求項30記載の化合物を含有してなる医薬。

35. 哺乳動物に対して、式

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

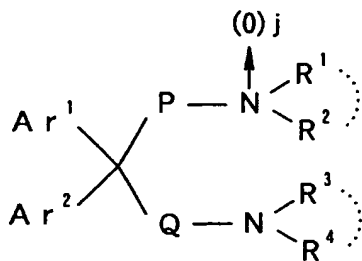
262



〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、
P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基を、

- 5 R^1 および R^3 はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) アシル基または (iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、
 R^2 および R^4 はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよいアルキル基または (iii) 置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい
10 単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、j は 0 または 1 を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするメラニン凝集ホルモン拮抗方法。

3 6. メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための式



- 15 〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、
P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基を、
 R^1 および R^3 はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) アシル基または (iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、
20 R^2 および R^4 はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよいアルキル基または (iii) 置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と

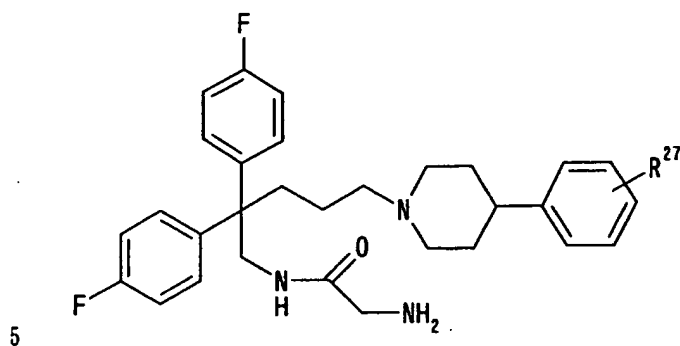
WO 01/21169

PCT/JP00/06376

263

R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 j は 0 または 1 を示す。) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

37. 式



〔式中、 R^{27} は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す。〕
で表される化合物またはその塩。

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

1/11

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> MCH Receptor Antagonist

<130> Case2651

<150> JP 11-266278

<151> 1999-09-20

<150> JP 2000-221055

<151> 2000-07-17

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

2/11

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
 20 25 30
 Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
 35 40 45
 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
 50 55 60
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
 85 90 95
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
 100 105 110
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
 115 120 125
 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
 130 135 140
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
 165 170 175
 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
 180 185 190
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
 210 215 220

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

3/11

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
 245 250 255
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
 275 280 285
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
 290 295 300
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
 305 310 315 320
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
 325 330 335
 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
 340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60
 GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120
 ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180
 TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360
 ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

4/11

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTCCG GAAGCCCTCC 480
 ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540
 TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600
 CCAAACCCGG AACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
 CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720
 GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
 ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGTGACC 840
 CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
 CGAAACGCT TGGTGTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCUCGAGG UCGACGGUUA CGAUAAGCUU GAUAUCGAU 60
 UCCUGCAGCC CGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120
 AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGUGCAG GCUUCACUGA 180
 CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
 GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

5/11

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAAGTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTCCCAGGA 780
GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCACTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

6/11

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCCGAC CCTCACCTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn

20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35 40 45

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala

50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly

65 70 75 80

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala

85 90 95

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT

100 105 110

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser

115 120 125

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn

130 135 140

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

7/11

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145 150 155 160
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
165 170 175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp
180 185 190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile
195 200 205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
210 215 220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
225 230 235 240
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
245 250 255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
260 265 270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
275 280 285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT
290 295 300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
305 310 315 320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
325 330 335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
340 345 350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
355 360 365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

8/11

370	375	380	
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln			
385	390	395	400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg			
405	410	415	
Thr Glu Ser Lys Gly Thr			
420			

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

9/11

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCCGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTCCG GAAGCCCTCT 480
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCTGTG 540
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATA CGCCTG 600
CCCAACCCAG AACTGACCT CTA CTGCTGTTT ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCTCTA 720
GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

10/11

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGAGG 60
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCCGGG CTTCGCTCC 120
GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGAGG GGAGCTCAGC 180
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360
CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420
CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
CTCTTCCAG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720
CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020
GGCACCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCCA CCCTCACCTT 1080
TGCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

WO 01/21169

PCT/JP00/06376

11/11

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUUG 60

CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120

GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180

ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUUAAGUAG 240

ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300

GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360

CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	14
X, Y	10 July, 1997 (10.07.97),	17-22, 23-34, 37
A	& JP, 10-81665, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.127:161698 especially compounds of RN:193541-68-3	1-13, 15, 16, 36
X	JP, 11-71350, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	14
Y	16 March, 1999 (16.03.99) (Family: none)	17-22, 23-34, 37
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.130:237480	1-13, 15, 16, 36
Y	EP, 712845, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	17-22, 23-34, 37
A	22 May, 1996 (22.05.96) & US, 5633248, A & JP, 8-253447, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.125:114489	1-16, 36
Y	JP, 8-208595, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	17-22, 23-34, 37
A	13 August, 1996 (13.08.96) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS),	1-16, 36
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 17 November, 2000 (17.11.00)		Date of mailing of the international search report 28 November, 2000 (28.11.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	(Columbus, OH, USA), DN.125:300606 EP, 871463, A1 (JOSLIN DIABETES CENTER, INC.), 21 October, 1998 (21.10.98) & US, 5849708, A & JP, 11-507517, A	1-16, 36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Claims 1 to 16 and 36 relate to melanin concentrating hormone (MCH) antagonists containing as the active ingredient compounds represented by the general formula in claims 1 or preventive and therapeutic agents for diseases attributable to MCH.

Claims 17 to 22 and 23 to 34 relate to diphenyl compounds represented by general formula (Ia) in claim 17 or by general formula (Ib) in claim 23, processes for the preparation of the compounds, or drugs for nonspecified use containing the compounds. Furthermore, claim 37 relates to fluorinated diphenyl compounds represented by the general formula therein.

All of the compounds of general formulae (Ia) and (Ib) and those of claim 37 are included among the compounds represented by the general formula in claim 1. Additionally, it is considered on the basis of the results of prior art search that two inventive concepts, i.e., "use of novel compounds as drugs" and "use of publicly known compounds as novel drugs" are intermingled in claims 1 to 16 and 36. Such being the case, a group of inventions of claims 1 to 16 and 36 and a group of inventions of claims 17 to 22, 23 to 34 and 37 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO0/06376																
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl¹ A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12</p>																		
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl¹ A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12</p>																		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>																		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)</p>																		
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>X, Y</td> <td>10. 7月. 1997 (10. 07. 97)</td> <td>17-22, 23-34,</td> </tr> <tr> <td></td> <td>& JP, 10-81665, A</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:161698 especially compounds of RN:193541-68-3</td> <td>1-13, 15, 16, 36</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)	14	X, Y	10. 7月. 1997 (10. 07. 97)	17-22, 23-34,		& JP, 10-81665, A	37	A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:161698 especially compounds of RN:193541-68-3	1-13, 15, 16, 36
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号																
X	WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)	14																
X, Y	10. 7月. 1997 (10. 07. 97)	17-22, 23-34,																
	& JP, 10-81665, A	37																
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:161698 especially compounds of RN:193541-68-3	1-13, 15, 16, 36																
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>																		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>17. 11. 00</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.11.00</p>																
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>森井 隆信</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3451</p>																

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/06376

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-71350, A (武田薬品工業株式会社) 16. 3月. 1999 (16. 03. 99)	14
Y	(ファミリーなし)	17-22, 23-34,
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 130:237480	37 1-13, 15, 16, 36
Y	EP, 712845, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 22. 5月. 1996 (22. 05. 96)	17-22, 23-34, 37
A	& US, 5633248, A & JP, 8-253447, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:114489	1-16, 36
Y	JP, 8-208595, A (武田薬品工業株式会社) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96)	17-22, 23-34, 37
A	(ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:300606	1-16, 36
A	EP, 871463, A1 (JOSLIN DIABETES CENTER, INC.) 21. 10月. 1998 (21. 10. 98) & US, 5849708, A & JP, 11-507517, A	1-16, 36

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/06376

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲35は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/06376

(第II欄の続き)

請求の範囲1乃至16及び36記載の発明は、その請求の範囲1における式で表される化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗剤及び該MCHに起因する疾患の予防・治療剤に係るものである。

請求の範囲17乃至22、23乃至34記載の発明は、その請求の範囲17における式(Ia)、又は、請求の範囲23における式(Ib)で表されるジフェニル化合物、該化合物の製造法及び該化合物を含有してなる用途非特定の医薬に係るものである。また、請求の範囲37記載の発明は、そこに記載される式で表されるフッ素置換ジフェニル化合物に係るものである。

上記式(Ia)、(Ib)及び請求の範囲37記載のもので表される化合物のいずれも、化合物としては、請求の範囲1における式で表される化合物に包含されるものと解される。そして、先行技術調査の結果からするに、請求の範囲1乃至16及び36の記載によれば、そこには、「新規化合物の医薬用途発明」と「公知化合物の新規医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至16及び36記載の発明と、請求の範囲17乃至22、及び、23乃至34、並びに、37記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。